

THESIS. LEIDEN. 1895.

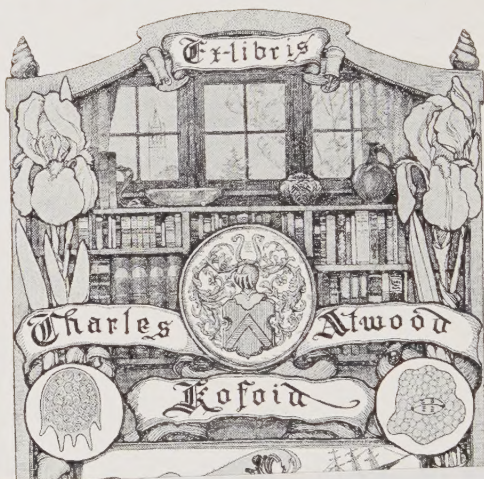
BIJDRAGE TOT DE

KENNIS DER LEUKAEMIE.



H. J. VAN DER WEIJ.

LEIDEN, - ED. JDDO. 1895



Gift
of Mr. W lliam Wreden v

THE MEDICAL LIBRARY
OF THE UNIVERSITY
HOSPITAL DRIVE
SAN ALTO, CALIF.

BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER LEUKAEMIE.

BIJDRAGE TOT DE KENNIS DER LEUKAEMIE.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

D^R. K. MARTIN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

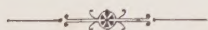
VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Woensdag 30 October 1895, des namiddags te 4 uren

DOOR

HECTOR JACOB VAN DER WEIJ,

GEBOREN TE BOLSWARD.



LEIDEN. — EDUARD IJDO.

1895.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0133

AAN MIJNE OUDERS.

Een woord van dank aan U, Hoogleeraren der Philosophische en Medische faculteiten, voor het van U genoten onderricht.

In het bijzonder wensch ik tot U, Hooggeleerde ROSENSTEIN, openlijk een woord van oprechten dank te richten, zoowel voor de onschatbare lessen, die ik van U in de jaren, waarin ik het voorrecht had Uw assistent te zijn, mocht ontvangen, als voor de welwillendheid, die ik steeds van U, ook als Promotor, ondervond.

I N H O U D.

	Bladz.
Inleiding	1

HOOFDSTUK I.

Beschrijving van ziektegevallen en onderzoek	5
--	---

HOOFDSTUK II.

Resultaten betreffende stofwisseling en resorptie	53
---	----

HOOFDSTUK III.

Over acidum uricum en andere excretie-producten.	78
--	----

HOOFDSTUK IV.

Mededeelingen aangaande bloedonderzoek.	90
---	----

Litteratuur.	99
----------------------	----

Bijlagen.

Stellingen	105
----------------------	-----

INLEIDING.

In alle tijden heeft men uit veranderde samenstelling van het bloed vele ziekten willen verklaren, zonder dat het constateeren van bepaalde afwijkingen daartoe recht gaf.

In de laatste jaren heeft, ofschoon van werkelijke verklaring van ziekten daarbij slechts zelden sprake is, toch de toepassing van verschillende chemische en physische methoden van onderzoek vele afwijkingen van het bloed aan het licht gebracht.

Zoo was in sommige gevallen eene in het oog loopende verandering gevonden, die, ook nadat NASSE in 1835 ontdekt had, dat er naast roode in het normale bloed witte lichaampjes voorkomen, voor ettering van het bloed, pyaemie, gehouden werd, totdat VIRCHOW in 1845 inzag, dat men met eene vermeerdering der witte bloedlichaampjes te doen had en dus leukaemie een meer passende naam was.

Reeds spoedig na de ontdekking werd de vraag gesteld, of de oorzaak dezer ziekte in het bloed zelf moest worden gezocht, dan wel in de organen, die in de meeste gevallen verandering toonden, nl. milt, lymphklieren en beenmerg, en nog steeds wacht deze vraag op eene beslissing. Geheel in onzekerheid verkeert men nog omtrent de aetiologie der ziekte en zelfs heerscht er nog groot verschil in de meeningen, welke symptomen naast de leucocytenvermeerdering nu de kenmerkende zijn en welke veranderingen de meer onmiddellijke oorzaak vormen voor het ongunstig verloop der ziekte. Het lag voor de hand om te vragen of tengevolge van de soms zeer aanzienlijke haemo-

globinevermindering van het bloed een voortdurend onvoldoende gaswisseling voor het leven der cellen noodlottig was. Het verrassende resultaat van VOIT en PETTENKOFER's (1) proeven was, dat bij eenen lijder aan vergevorderde lienale leukaemie evenveel O opgenomen en CO_2 afgescheiden werd als bij gezonde mannen, die onder dezelfde omstandigheden verkeerden.

Het ging dus niet meer aan, eene onvolkomene oxydatie aan te nemen en als oorzaak van sommige verschijnselen te beschouwen. De noodige hoeveelheid O kan dus door eene kleinere hoeveelheid haemoglobine gebonden en vervoerd worden, maar of deze veranderde verhoudingen in het bloed voor de functie der cellen onverschillig zijn, laat zich door theoretische beschouwingen niet beslissen. Slechts door onderzoek kan men bijdragen tot beantwoording van de vraag of er bij leukaemie constant eene veranderde werkzaamheid van het celprotoplasma is waar te nemen, en zoo ja, of deze als secundair is te beschouwen aan de anaemie of misschien in duidelijken samenhang met andere verschijnselen staat.

Op welke wijze kan men zich nu een oordeel vormen over de functie van het protoplasma? Wat en hoeveel van de door den bloedstroom toegevoerde stoffen door de weefsels daaraan wordt ontnomen en wat aan lymphe resp. bloed teruggegeven wordt, verschilt naar den aard van het weefsel en naar de wijze, waarop het functioneert. De functie van een afzonderlijk orgaan bij den levenden mensch na te gaan uit de samenstelling van zijne afvoerproducten, is slechts zelden mogelijk, daar de stofwisselingsproducten der meeste weefsels in het bloed met elkander worden vermengd en daarna uitgescheiden.

Een vergelijkend onderzoek van de quantitative samenstelling der stoffen, die aan het lichaam worden toegevoerd, vergeleken met die, welke het lichaam verlaten, geeft ons dus een denkbeeld van de functie der gezamenlijke weefsels. Onder de verschillende organen heeft het digestieapparaat eene bijzondere beteekenis, daar van de integriteit zijner functies afhangt hoeveel werkelijk aan het organisme wordt toegevoerd; vergelijking van voedsel en faeces geeft ons hieromtrent inlichting.

Afgezien verder van producten van de huid, en sommige slijm-

vliezen vinden wij in water- en CO_2 -gehalte van de uitademingslucht, in N-, C- en water-gehalte van de urine de uitdrukking van de weefselwerkzaamheid. Van de meeste beteekenis is hierbij de verhouding der eiwitstoffen. Bij ruimen toevoer van eiwitstoffen wordt een deel gebruikt tot instandhouding van de cel, de rest wordt ontleed in N-vrije en N-houdende lichamen, waarvan de laatste door de urine worden uitgescheiden; bovendien verschijnen in de urine de N-houdende restes van het orgaaneiwit, waarvan onder normale omstandigheden en bij volwassene individuen juist evenveel ontleed wordt, als wordt aangemaakt. Slotsom is dus onder normale omstandigheden: N-voedsel — N-faeces = N-urine en het gezonde volwassene organisme streeft er voortdurend naar een dergelijk N-evenwicht te behouden. Deze evenwichtstoestand kan op verschillende wijzen verstoord worden. Zoo worden bij groeiende kinderen eiwitten aangezet; bij volwassene personen kan slechts onder zeer rijke voeding een klein deel van het surplus aan eiwitstoffen als zoodanig in het organisme worden teruggehouden (2). In toestand van inanitie, bij te geringe eiwitvoeding of te weinig calorieëntoevoer, wordt meer N afgegeven dan aangevoerd. Wanneer echter onder juist geregelde voedingsvoorwaarden de gezamenlijke N-uitscheiding meer bedraagt dan de toevoer van N in het voedsel, dan mag men tot eene pathologische eiwitontleding, tot abnorm weefselverval besluiten.

Van de gelegenheid om twee gevallen van leukaemie te observeren, heb ik gebruik gemaakt, om op verschillende tijden de N-balans vast te stellen, uit te maken van welke momenten de voorkomende N-evenwichtsstoornissen afhingen en de resorptie der spijsen in het digestieapparaat na te gaan; de resultaten van dit onderzoek heb ik vergeleken met die van andere in de litteratuur vermelde onderzoekingen, voor zoover bij deze de samenstelling van het voedsel voldoende was bepaald en de gebruikte methoden nauwkeurig genoeg waren om eenige conclusie te rechtvaardigen.

Bovendien heb ik een bacteriologisch onderzoek van het bloed ingesteld en de aanwezigheid of hoeveelheid van sommige stoffen in de urine, voornamelijk van pepton en pizzuur nagegaan. Wat het pizzuur betreft, gaf een geval van zeer sterke en langdurige

leucocytose, dat zich op de interne kliniek voordeed, mij gelegenheid eene bijdrage te leveren tot de vraag over den oorsprong van het acidum uricum.

Aan het slot van dit proefschrift bevinden zich eenige mededeelingen aangaande het microscopisch onderzoek van bloed en organen.

HOOFDSTUK I.

Beschrijving van ziektegevallen en onderzoek.

Eerste ziektegeval.

C. S., boerenarbeider uit Woubrugge, 23 jaar oud, vertoonde zich den 16^{den} Juni 1894 op de polikliniek voor interne ziekten, wegens pijn in den linkerschouder, waaraan hij sinds enkele dagen leed. Bij onderzoek werd eene belangrijke zwelling van de milt gevonden en eene zóó sterke vermeerdering van de witte bloedlichaampjes, dat de diagnose leukaemie aan geen twijfel onderhevig kon zijn.

Den 18^{den} Juni werd patient in het Ziekenhuis opgenomen. Zijne anamnese leerde het volgende :

Vader van patient is aan eene acute ziekte overleden ; moeder, broers en zusters zijn gezond.

Als kind had patient mazelen, verder was hij gezond en verrichtte later steeds zonder bezwaar zijn landarbeid. Voor den militairen dienst werd hij afgekeurd wegens onvoldoende functie van het rechteroog. Sedert een jaar meent patient te zijn vermagerd en zou ook zijn gelaatskleur bleeker zijn geworden ; hij had eene enkele maal hoofdpijn, soms duizeligheid, oorsuizen en last van sterretjes-zien. Sinds een half jaar bemerkte patient een gevoel van volheid in den buik, zonder pijn of digestiestoornissen. Eerst 6 dagen geleden had patient voor 't eerst pijn in den linkerschouder, die in de laatste dagen heviger werd en hem het werken, dat hij tot dusverre nooit had behoeven te staken, onmogelijk maakte. Zoolang patient zich weet te herinneren (minstens 10 jaar) heeft hij des zomers herhaaldelijk neusbloedingen gehad, die in de laatste jaren noch frequenter, noch profuser optraden. Patient heeft nooit koorts opgemerkt, evenmin oedemen ; eetlust, defaecatie en mictie lieten niets te wenschen over, de gezichtsscherpte van het linkeroog bleef uitstekend. Nooit venerische ziekte of hevige traumata.

Status praesens. Een goed gebouwd, matig gevoed individu, wiens gelaat en zichtbare slijmvliezen bijna normaal rood gekleurd zijn. Musculatuur slechts matig ontwikkeld, nergens oedemen. Lymphomen van erwt- tot boon-grootte beiderzijds aan den hals en in de liesstreken, ook enkele in de oksels, submaxillaire streek en in de sulci bicipitales interni. Zij zijn overal beweegelijk, hard van consistentie, niet pijnlijk bij betasten.

Temperatuur 36.9. Pols 65, regularis, week, matig gevuld. Van de ademhaling is de frequentie 15, het type abdomino-costaal. De thorax is breed in zijne beneden-apertuur en vertoont eene normale welving. Het sternum is pijnlijk bij druk. De wervelzuil vertoont een lichten graad van arcuaire kyphose, is niet pijnlijk. Puntstoot van het hart zicht- en voelbaar in de 4^{de} intercostaalruimte, met 2 vingertoppen te bedekken, van matige resistentie en juist tot de mamillairlijn reikend. Geene verdere pulsaties aan den thorax zichtbaar. De absolute cordofheid begint bij de 4^{de} rib en reikt van den puntstoot tot even voorbij den linker sternaalrand. Benedengrens van de rechterlong staat aan de voorzijde in de mamillairlijn bij de 5^{de} intercostaalruimte, terwijl de linker longgrens bij den bovenrand van de 5^{de} rib wordt gevonden. Achter staat de longgrens rechts ter hoogte van den processus spinosus van den 11^{den} borstwervel links bij dien van den 10^{den} borstwervel. De longranden zijn overal goed beweegelijk. De longen vertoonen geene door percussie of auscultatie aan te toonen veranderingen. De harttonen zijn zuiver. Aan groote arteriën of venen geene bijzonderheden te vinden.

De buik is eenigszins opgezet, voornamelijk links boven den navel en vertoont nergens uitgezette huidvenen.

De milt is gemakkelijk door palpatie af te grenzen en neemt het grootste deel van de linker buikhelft in. De zeer stompe punt reikt tot ± 4 cM. rechts van de linea alba, de onderrand blijft slechts 5 cM. boven de symphysis. De hoogte van de milt is in de linea alba 21, in de linker parasternaallijn 24, terwijl de hoogte van de percussiefiguur in de voorste axillairlijn 17 cM. bedraagt. De dempingstijgure begint in de linker mamillairlijn bij de 7^{de} rib, in de voorste axillairlijn bij de 8^{ste} rib, in de scapulairlijn bij de 10^{de} rib. Ook naar achter is de milt, als patient op de rechterzij ligt, door percussie af te grenzen en in deze positie is de grootste lengte van het orgaan, met handmaat bepaald, 46 cM., terwijl de rechter grens dan 2 à 3 cM. verder naar rechts verplaatst is. De oppervlakte van de milt voelt glad aan en is nergens pijnlijk bij palpatie, de rand bezit geene duidelijke incisuur. Bij auscultatie worden in de miltstreek geene geruischen waargenomen.

De lever is niet te voelen, haar percussiefiguur is klein, terwijl de demping links van de rechter mamillairlijn een tympanitischen bijklank heeft. De maag is niet uitgezet. In abdomine is geen vrij vocht aan te toonen.

Patellairreflexen zijn beiderzijds aanwezig, van gewone intensiteit.

Onderzoek der oogen leert het volgende: pupillen even wijd, reageeren beide op licht.

OD. M 6. Visus zonder correctie slecht. Fundus eenigszins bleek, doch vertoont behalve eenige slingering der venen geene afwijkingen.

OS. E. Visus 1. Fundus evenals in *OD.* Nergens bloedingen of exsudaat.

Gehoor, reuk en smaak goed. Tong niet beslagen.

Pharynxslimvlies wat bleek. Linker tonsil wat promineerend, overigens geen afwijkingen in keel-, neus- of mond-holte; evenmin in den larynx.

Het bloed uit een vingertop is vrij donkerrood gekleurd.

Het haemoglobinegehalte wordt met het toestel van v. FLEISCHL op 60 % bepaald, terwijl met het telapparaat van THOMA-ABBE-ZEISS het aantal erythrocyten op 2,847.000, dat der leucocyten op 175,000 per mm^3 wordt bepaald, zoodat de verhouding van beide getallen die van 16 tot 1 is.

Microscopisch bezichtigd toont het versehe bloed het volgende:

De erythrocyten zijn vrij normaal van kleur en voor 't grootste gedeelte als geldrollen samenhangend; de vorm der schijven vertoont geene bijzondere afwijkingen en de centrale depressie is duidelijk zichtbaar. De grootte der erythrocyten bedraagt bij de meeste $\pm 7.6 \mu$, bij vele tot 8.6μ , of zelfs hier en daar 9μ , terwijl er ook enkele van slechts 4.8μ worden aangetroffen.

De leucocyten, meest in groepjes tusschen de geldrollen gelegen, vertoonen een sterk verschil in grootte nl. van $6,5 \mu$ tot $14,6 \mu$. Het meerendeel heeft eene doorsnede van 10 à 11μ , een vrij groot aantal bereikt 12μ ; van de kleinste vormen worden slechts zeer weinige gevonden. Zonder toevoeging van reagentia zijn geen duidelijke kernen waar te nemen. Het protoplasma der leucocyten is meestal fijn gekorrelt, terwijl sommige cellen met grovere, sterk lichtbrekende korrels zijn opgevuld, waartusschen vaak eene kleurloze homogene kern zichtbaar is. Verder is geene opvallende vermeerdering van bloedplaatjes waar te nemen en worden in het versehe bloedpraeparaat geene kristallen gezien.

Uit de door eosine en methyleenblauw gekleurde dekglas-droogprae-

paraten blijkt, dat het meerendeel der leucocyten door groote eenkernige cellen wordt gevormd, dat de zoogenaamde polynucleaire tegenover deze op den achtergrond treden, dat hier en daar het protoplasma der leucocyten door eosinophile korrels is opgevuld en dat het getal der typische kleine lymphocyten zeer gering is, evenals dat der kernhoudende roode bloedlichaampjes.

Uit de historia morbi het volgende:

20 *Juni*. Geringe pijn in linkerschouder en linkerzij. Eetlust zeer goed. Ontlasting gebonden, donker bruin. Mictie ongestoord.

Urine geloosd in hoeveelheden van 1000 à 1400 CC., heeft een spec. gewicht van 1025, is vrij donker gekleurd, reageert sterk zuur, bevat na korten tijd reeds een bezaksel van uraten, is vrij van eiwit en suiker en geeft eene zwakke indican-reactie.

26 *Juni*. Functies uitstekend. Pijn zeer verminderd.

30 *Juni*. Patient blijft vrij van koorts en heeft, behalve een gevoel van spoedige vermoeidheid bij het gaan, geene klachten.

10 *Juli*. In de laatste dagen febriciteerde patient herhaaldelijk des avonds in lichten graad, hetgeen met zeer weinig zweetvorming gepaard ging en geene aanleiding gaf tot verdere klachten. De polsfrequentie schommelde tusschen 62 en 86, waarbij op te merken is, dat die frequentie des avonds bij verhoogde temperatuur volstrekt niet constant grooter was dan des morgens. De ademhalingsfrequentie bewoog zich tusschen 16 en 22; nooit klaagde patient over dyspnoe. Nergens een spoor van oedeem.

In de grootte van milt en andere organen is geene waarneembare verandering gekomen.

20 *Juli*. Sedert zijne komst heeft pat. herhaaldelijk zeer geringe neusbloedingen gehad [soms slechts enkele druppels]. Gelaatskleur iets bleeker geworden. Functies goed.

In den nek heeft zich een anthrax gevormd.

Geene oedemen. Pat. is den laatsten tijd weer geheel vrij van koorts. *Urine* bevat geen albumine.

22 *Juli*. Na applicatie van warme pappen is de anthrax doorgebroken.

27 *Juli*. Pat. bevindt zich in den laatsten tijd zeer goed; gewicht is toegenomen, eetlust uitstekend.

29 *Juli*. Gister één-, vandaag twee-maal neusbloeding, die weldra door tamponnade gestelpt wordt. Geringe koorts.

1 *Aug.* Pat. klaagt de laatste dagen over hoofdpijn.

4 *Aug.* Koorts neemt toe, wordt niet voorafgegaan door koude rillingen, maar wordt gevolgd door ruime zweetafscheiding. Eetlust blijft uitstekend.

5 *Aug.* Lymphomen in de inguinaalstreek iets grooter geworden; de overige zijn niet merkbaar gegroeid. Maten van de milt onveranderd gebleven, even boven den umbilicus is de milt gevoelig bij druk. Lever niet palpabel: de hoogte van hare percussiefiguur bedraagt in voorste axillairlijn 9 cM., in mamillairlijn 6, en wordt bij de mediaanlijn 0.

Absolute cordofheid van mamillairlijn tot linker sternaalrand. Alleen aan de punt van het cor is een blazend systolisch geruisch hoorbaar.

Sternum minder pijnlijk bij percussie. Geene oedemen of albuminurie.

7 *Aug.* Eenige neusbloedingen. Pat. zweet zeer weinig meer.

8 *Aug.* Pat. klaagt des morgens over hevige pijn in linkerzij en geeft groote pijnlijkheid aan bij druk op de milt tussehen umbilicus en ribbehoog in de linker mamillairlijn, waar bij ademhaling zeer duidelijk wrijven hoor- en voelbaar is. Koorts. IJs verzacht de pijn een weinig.

14 *Aug.* Nog geringe pijn in de l. buikhelft. Temperatuursverhooging zeer gering in de laatste dagen en slechts met zeer weinig zweeten gepaard gaande. Pat. hoest een weinig, geeft niets op. In pulmonibus geene veranderingen te vinden; 3 geringe neusbloedingen. Fundus oculi dextri is bleek grijs-rose, eenigszins troebel. De venae zijn dik en gekronkeld, terwijl de wijdde der arteriën vrij normaal is. Hier en daar een licht beslag op de vaten. Langs de vaten talrijke, deels puntvormige, deels vlekkege of streepvormige bloedingen, o. a. in de buurt van de macula lutea eene vrij aanzienlijke bloeduitstorting. De papilla n. opt. is normaal van kleur, niet merkbaar gezwollen en is vooral aan de nasaalzijde weinig scherp begrensd. In den linker fundus zijn ongeveer dezelfde veranderingen waar te nemen, alleen is het aantal en de grootte der bloedingen minder en is de plaats der macula lutea vrij. Pat. heeft volstrekt geene klachten over het gezichtsvermogen en leest het fijnste schrift zonder moeite.

19 *Aug.* Vorige dagen 3 kleine neusbloedingen. Pat. hoest wat meer en geeft een weinig overwegend muqueus sputum op. Nergens ronchi hoorbaar. Bij diepe inspiratie is de hepar in de mamillairlijn palpabel.

23 *Aug.* 2-maal neusbloeding, waarbij tamelijk veel bloed verloren is gegaan.

25 *Aug.* In de laatste dagen zijn de lymphomen in de sub- en retro-

maxillairstreek aanmerkelijk grooter geworden; ook die in de oksels en inguinaalstreken zijn iets gegroeid. De consistentie der lymphomen is matig vast, terwijl het betasten absoluut pijnloos is. Grootte van de milt onveranderd. Lever alleen bij diepe inspiratie palpabel. Geen ascites. Spoortje oedeem, alleen circa malleolos. In corde zwakke systolische geruischen aan alle ostia hoorbaar, terwijl geene vergrooting van het volumen cordis aan te toonen is. In pulmonibus geene afwijking. Sternum pijnlijk bij bekloppen.

Gelaatskleur is in de laatste weken veel bleeker geworden, de koorts herhaalt zich bijna dagelijks, de eetlust blijft uitstekend.

De polsfrequentie is in geringe mate, de frequentie van de ademhaling niet merkbaar toegenomen. Het bloed is bleeker, dunner vloeibaar dan in Juni, bevat 40 % haemoglobine, 1.600.000 roode bloedlichaampjes, 295.000 witte per cub. mM., zoodat hunne verhouding als 5.4 tot 1 is. De polynucleaire leucocyten zijn in de maand Augustus meer en meer op den achtergrond getreden en vervangen door middelgrote éénkernige cellen.

Er wordt een begin gemaakt met de inhalatie van 30 liter zuurstof per dag.

26 Aug. Zeer geringe neusbloeding.

27 Aug. De hoest is wat vermeerderd, in pulmonibus geene afwijkingen, alleen is links achter beneden een zwak wrijfgeruisch hoorbaar. 60 Liter zuurstof per dag ingeademd.

2 Sept. Lymphomen zijn na 25 Augustus niet grooter geworden en zijn vrij vast van consistentie. Milt reikt tot 1 à 2 cM. rechts van de linea alba. Door percussie en palpatie wordt de grootste lengte van de milt op 43 cM. bepaald. Lever is grooter geworden en gemakkelijk is haar benedenrand door palpatie af te grenzen. De hoogte van de lever bedraagt in de rechter voorste axillairlijn 10, in de mamillairlijn 9, in de mediaanlijn 5 cM. Spoor oedeem circa malleolos. Afebriel; zeer goede eetlust.

13 September. Pat. heeft herhaaldelijk zeer geringe neusbloedingen. Polsfrequentie ruim 100. Absolute hartdofheid overschrijdt de mediaanlijn naar rechts; systolisch geruisch aan de punt van het hart. Lymphomen maken den indruk kleiner te worden. Milt reikt juist tot linea alba. Lever wordt grooter, is 4 à 5 cM. onder den ribberand voelbaar. Eetlust, defaecatie en mictie ongestoord. De urine laat steeds na korten tijd een dik geelrood bezaksel vallen, dat uit uraten en acid. uricum bestaat, bevat geen albumine of glucose. De hoeveelheid bedraagt

in den laatsten tijd 2 à 3 liter, terwijl het soortelijk gewicht tot 1010 à 1013 is gedaald en de kleur lichtgeel is geworden. Bloedonderzoek toont 22 % Hg, 872,000 roode, 290,000 witte bloedlichaampjes, verhouding 3 : 1. In den fundus ocul. dextri zijn behalve telkens nieuwe haemorrhagieën geene veranderingen gekomen. In den linker fundus is iets beneden de plaats der macula lutea eene helderwitte, scherp begrensde, langwerpige vlek zichtbaar, omgeven door bloedingen. Pat. klaagt soms over een floers voor de oogen, maar ziet overigens nog vrij scherp. De zuurstofinhalaties zijn gestaakt.

14 *September*. Het oedeem strekt zich een weinig verder over de tibiae uit en ook het gelaat is eenigszins opgezet. Lymphomen in linker inguinaalstreek zijn eenigszins pijnlijk.

16 *September*. Nu en dan geringe neusbloedingen, die spoedig gestelt worden. Pat. ziet nu bijzonder bleek. Geen dyspnoe. Eetlust zeer goed. Mictie en defaecatie ongestoord. Temperatuur bijna elken avond verhoogd. De milt reikt nu tot 1 cM. *links* van de linea alba, grootste lengte wordt bepaald op 39 cM., grootste hoogte op 20 cM. Lever gemakkelijk te palpeeren, hoogte in ax.lijn 11, mam.lijn 10, in mediaanlijn 8, terwijl zij tot 4 cM. links van de mediaanlijn te vervolgen is. Buik wat meer opgezet. Geen ascites. Geene uitgezette venae aan den buikwand. Sternum steeds pijnlijk bij druk. Absolute cordofheid reikt tot rechter sternaalrand, systolisch geruisch aan de punt en aan het ost. art. pulm. luid hoorbaar. 2de pulmonaaltoon wat versterkt. Zeer luid jugulairgeruisch beiderzijds. Het gelaat blijft oedemateus opgezet.

17 *September*. Geringe neusbloeding. Geringe dyspnoe, grootere polsfrequentie, minder eetlust.

18 *September*. Pat. eet niets meer. Polsfrequentie 120, pols zeer week, regularis. Frequentie der ademhaling 30. Subjectieve dyspnoe. Temperatuur daalt, des middags wordt pat. somnolent, des avonds exitus lethalis.

Sectieverslag.

Lijkopenig verricht door Prof. SIEGENBECK VAN HEUKELOM den 19^{den} September, 15 uren na het overlijden.

Bleeke huid, matige rigor, bijna geene livores.

Schedel. Dak is zwaar, symmetrisch, bleek. Dura geene bijzonderheden, goed glanzend van binnen. In den sinus longitudinalis een wit coagulum. Matig subarachnoideaal oedeem. Pia wat melkachtig en matig samenhangend. Hypophysis cerebri is groot, in linker carotis een wit coagulum, overigens in de vaten aan de basis geene bijzonderheden. Plexus bleek. Epiphysis klein. Gyri zijn bleek, zien er overigens goed uit. Op doorsneê toont zich eene zeer bleeke hersen-substantie zonder verdere afwijkingen. Gewicht 1300 G.

Borstholte. Spieren van den borstwand wat bleek. Diaphragma L. 5^{de} rib, R. 4^{de} rib. Longen collabeeren niet. Het hartezakje is gedeeltelijk zichtbaar en bevat een minimum vocht. In beide pleuraholten zeer lichtrood gekleurd vocht. L. long is achter vergroeid, R. long is vrij. Op het hart vóór en achter enkele petechiën, hart vrij groot, weinig vetrijk; aan de groote vaten enkele peri-arteriële witte vlekjes te zien. Het R. atrium gevuld door een ondoorschijnend rose coagulum, het L. atrium door een deels paarsrood, deels wit coagulum. OVD ruim 3 vingers, OVS 2 vingers. Arterieele ostia sluiten. In de beide kamers zijn ondoorschijnende rose coagula, hier en daar paarsrood. Streepvormige verdikkingen in R. atrium. Kleppen alle intact. Zoowel R. als L. hart is een weinig uitgezet, doch van gewone wanddikte; kleur is bleek, grijsbruin. Trabekels gewoon ontwikkeld. Gewicht van het hart is 325 gram. Aorta goed elastisch.

L. Long. Uit den bronchiaalboom komt schuimende vloeistof. Art. pulmon. sin. is ledig. L. long is zwaar. Aan de ondervlakte toont de pleura petechiën. Glans van de pleura is goed. Bronchiaalmucosa zeer bleek. Bronchiaalklieren gepigmenteerd, niet vergroot. Bovenkwab: in den top een weinig, in benedendeel sterk oedemateus. Onderkwab: top is sterk oedemateus, ook het benedendeel is zeer vochtrijk, glad op sneê, kleur grijsrose; een stukje er van zinkt in water. In het midden van de onderkwab vindt men een klein abscesje, beantwoordende aan eene rose gekleurde, dubbeltjesgrootte verdikking van de pleura.

R. Long. Schuimende vloeistof in den bronchiaalboom. Lymphklieren aan den hilus weinig gezwollen. Aan het oppervlak geene afwijkingen behalve enkele petechiën aan de donker gekleurde onderkwab. Bovenkwab zonder afwijkingen. Middenkwab licht oedemateus. Onderkwab toont in 't bovenste deel kleine harde plekjes (gepigmenteerde, geïnduceerde haardjes) terwijl het onderste deel zeer vochtrijk is, maar de apneumatoze zich hier minder uitgebreid heeft dan L.

Buikholte. Buikspieren donker grijsbruin van kleur. Lever is voor een

groot deel zichtbaar. Maag ballonneert, ligt naar R. verdrongen door de milt, die tot aan spina anter. sup. sin. reikt, vast met het diaphragma vergroeid is, en achter en buiten met den buikwand. Punt van de milt met het net vergroeid; geene vergroeiingen van milt met colon. Colon verbonden met galblaas en lever. Met de L. leverkwab is ook de milt even vergroeid. Aan de darmen geene bijzonderheden. serosa glad en bleek. Pisblaas wat uitgezet. Geen vrij vocht in de peritoneaalholte. In het ligam. gastro-colicum zijn duidelijk gezwollene lymphklieren, eveneens in het mesenterium talrijke, geelwit op doorsnede. Foramen Winslowii doorgankelijk. Porta hepatis in orde. Coagulum in vena porta.

Milt zeer groot: lang 320 mM., breed 160, dik 75 mM. Gewicht 2410 Gram. De vorm nadert tot den ovalen; aan het buitenoppervlak bevindt zich een in de lengterichting van het orgaan verloopende kam, waaraan eene inkerving is waar te nemen, gelijkende op eene gewone incisuur, die door vergrooting van de milt van onderen uit met den geheelen rand naar de oppervlakte is verplaatst. Kleur van het oppervlak is zeer verschillend. Bij den hilus donker van kleur met kleine eilandjes, top gemarmerd, binnenvlakte vertoont eene gele vlek, waaraan eene adhaesie zit en waar de milt zeer vast aanvoelt. Aan de buitenvlakte is het bovenste deel gemarmerd geelachtig verkleurd en vindt men enkele groote niet scherp omschrevene gele vlekken. In het midden loopt eene promineerende strook dwars over de milt, iets lichter van kleur, tot geelrose toe, met gele spikkels; verder zijn daar adhaesies. Ook aan het onderste deel lichte vlekken. De milt is over 't geheel week en op doorsnede grijsrose van kleur met talrijke kleine stervormige zwarte figuren, vooral in 't midden. Onder het oppervlak, overeenkomstig met de van buiten zichtbare gele vlekken, vindt men zeer aanzienlijke necrotische gedeelten, van grijsgeel tot geel in alle nuances en alle omgeven door een rooden hof. Een enkele necrotische haard in het centrum van de milt. Het folliculair apparaat is gezwollen, grijsrood gekleurd, het balkweefsel niet vermeerderd.

Lever is groot, weegt 2650 G. Galblaas klein, bevat robijnkleurige gal. Lever toont op doorsnede geringe bloedvulling, is gelijkmatig bleekbruin van kleur zonder lichte vlekken.

Nieren. L. nier naar achter platgedrukt door de milt; bijnier innig met nier vergroeid. Nier groot; oppervlakte bleek. Op doorsnede zoowel merg als bast uiterst bleek: merg misschien wat smal. Bekken gewoon.

R. nier als *L. R. ureter* uitgezet. Gewicht der nieren 450 G. Bijnieren zonder afwijkingen.

In de bleeke mucosa van de pisblaas zijn kleine bloedingen.

Darm. In het duodenum is het oppervlak zeer sterk gekorrelt, in de dunne darmen is het folliculair apparaat zeer sterk gezwollen, eveneens in het colon. De Peyersche plaques zijn wat duidelijker zichtbaar dan gewoonlijk en alleen in de buurt van het colon gezwollen. In de maag bevinden zich zwarthruine vlokjes, de mucosa ziet er goed uit.

Pancreas is vast en bleek. Glandula thyreoidea is wat groot. De aorta toont slechts een enkel geel vlekje bij de uitmonding der artt. intercostales, is overigens zonder afwijkingen. De art. lienalis is nauw, de wand niet verdikt; de vena is wijd, dunwandig. Om de bifurcatieplaats van de aorta bevinden zich talrijke, maar slechts weinig vergroote *lymphklieren*. Van de lymphomen aan den hals worden enkele uitgepraepareerd, waarbij blijkt dat de grootste slechts enkele cM. doorsnede heeft.

Het *merg* uit het sternum is pappig en grijsrose gekleurd evenals een mengsel van etter en bloed. Het merg uit een humerus is grijsachtig rood gekleurd, taai samenhangend en in klompjes te snijden.

Inrichting van de stofwisselingsproef.¹⁾

Gedurende tien achtereenvolgende dagen, van 30 Juni tot 10 Juli, telkens des morgens te 6 uur, wordt aan C. S. een dieet verstrekt, waarvan de hoeveelheid en samenstelling nauwkeurig bekend zijn, en geniet pat. volkomene bedrust. De urine van des morgens 6 uur tot den volgenden morgen 6 uur wordt nauwkeurig verzameld, nadat pat. telkens te 6 uur zijn blaas volkomen geledigd heeft. De afgrenzing der faeces, behoorende bij deze 10-daagsche periode, geschiedt door pat. aan het begin en aan het eind daarvan 15 G. carbo vegetabilis in schudmixtuur toe te dienen. De eerste kooldeelen verschijnen den 2ⁿ Juli des morgens in de faeces, die daardoor duidelijk zwart gekleurd zijn, terwijl het microscopisch onderzoek de koolpartikeltjes met zekerheid doet herkennen. Deze en de daarop volgende faeces worden bijeenverzameld, totdat den 11ⁿ Juli weer kool in een deel van de gebondene faeces verschijnt, waardoor eene scherpe afgrenzing mogelijk blijkt te zijn. Direct na ontlasting worden de faeces gewogen en daarna, met 1 % oplossing van zwavelzuur overgoten, in een overdekt bekeerglas bewaard. Ten slotte onder voortdurend omroeren in eene porseleinen schaal op een waterbad tot ongeveer droog ingedampt en daarna door plaatsing gedurende 6 uur in een droogkast, die op eene temperatuur van circa 105° C. wordt gehouden, volkomen gedroogd, waarna ze weer worden gewogen en in een gesloten stopflesch worden bewaard.

Ter bepaling van het N-gehalte van het voedsel, de urine en

¹⁾ Volgens de principes van VON NOORDEN (5).

de faeces wordt gebruik gemaakt van de door WILFARTH en ARGUTINSKY gewijzigde methode van KJELDAHL (3), die op het volgende principe berust: Door verhitting met eene overmaat van geconcentreerd zwavelzuur wordt de te onderzoeken stof gedgestrueerd en geoxydeerd, waarbij alle N, voor zoover deze niet oorspronkelijk aan O is gebonden, in den vorm van NH_3 in de overmaat van H_2SO_4 blijft opgelost. Na bekoeling van het mengsel wordt de NH_3 door toevoeging van eene ruime hoeveelheid natronloog in een destillatieapparaat vrijgemaakt en opgevangen in eene getitreerde oplossing van H_2SO_4 en ten slotte door terug-titreeren met natronloog de hoeveelheid van het door NH_3 niet gebundene zwavelzuur bepaald.

Bij de oxydatie werd gebruik gemaakt van kolfjes, vervaardigd uit hard Boheemsch glas, met langen hals en van circa 300 CC inhoud.

De nauwkeurig afgewogen resp. afgemeten stof werd daarin overgoten met 25 CC van een mengsel van 1 L. H_2SO_4 en 200 G. P_2O_5 , waaraan nog ruim 1 G. metallisch kwik werd toegevoegd; waardoor volgens WILFARTH het oxydatieproces veel minder tijd noodig heeft. Het bleek dan ook dat urine bijvoorbeeld binnen een half uur ontleurd was, melk bijna een uur noodig had, terwijl brood, rijst, vleesch en faeces ruim een uur verhit moesten worden, ook als bij de laatste de voorzorg genomen was, ze reeds een dag van te voren met het mengsel te overgieten. Bij geen van alle stoffen stoorde een sterk stooten of overschuimen van de vloeistof den gang van zaken.

Bij bekoeling van de volkomen kleurlooze vloeistof zette zich steeds eene laag witte kristallen van mercurisulfaat op den bodem van het kolfje af. Het mengsel werd overgegoten in eene ruime glazen destillatiekolf, nadat door toevoeging van eene geringe hoeveelheid water, en begunstigd door de daarbij ontstaande verwarming, de kristallen weer waren opgelost. Giet men te veel water in eens bij, dan ontstaan licht basische geel gekleurde kwikzouten, die door hunne onoplosbaarheid minder gemakkelijk in de destillatiekolf overgespoeld kunnen worden. De destillatiekolf kan worden verbonden aan eene lange schuin opgaande glazen buis, die verderop naar beneden omgebogen in een metalen koelbak

door koud, herhaaldelijk ververscht, water is omgeven, en aan haar uiteinde luchtdicht is verbonden aan een U-vormige, van twee ballonnen voorziene buis (buis van PELIGOT), die eene voldoende hoeveelheid zwavelzuur van bekende sterkte, in dit geval $\frac{1}{4}$ normaal, bevat. In de destillatiekolf nu wordt het zure mengsel met ruim zóóveel natronloog van 1,25 spec. gew. overgoten, als volgens eene voorafgaande bepaling noodig is ter neutralisatie van 25 CC van het oorspronkelijke mengsel van H_2SO_4 en P_2O_5 . Uit vrees voor NH_3 -verlies moet na toevoegen van de loog het apparaat zeer snel worden gesloten. De natronloog werd van te voren gemengd met circa 12 CC oplossing van zwavelkalium (1 dl op $1\frac{1}{2}$ dln. aq.), waardoor zekerheid werd verkregen, dat alle Hg aan S gebonden, en alle N uit de verbinding kwikamide vrijgemaakt werd. Om het stooten van de vloeistof tegen te gaan, werd bovendien eene zekere hoeveelheid talcum venetum toegevoegd. Bij toenemende verhitting destilleert weldra NH_3 -houdend water over en gewoonlijk kan reeds na ruim een half uur het destilleeren gestaakt worden, als de overkomende druppel geen spoor alkali meer bevat. De inhoud van de PELIGOTSche buis wordt nu nauwkeurig overgebracht in een ruim bekeerglas en het nog aanwezige vrije H_2SO_4 bepaald door titrage met $\frac{1}{4}$ normaal natronloog, waarbij een scheutje cochenilletinctuur als indicator dient ¹⁾. Van deze cochenilletinctuur werd steeds dezelfde hoeveelheid genomen, waardoor weldra groote zekerheid werd verkregen in het bepalen van het punt van overgang van de geelroode in de violetroode kleur, terwijl deze overgang zeer duidelijk tot stand kwam door het toevoegen van slechts 1 druppel $\frac{1}{4}$ normaal loog.

Het aantal aldus gevondene CC vrij $\frac{1}{4}$ H_2SO_2 , afgetrokken van het aantal CC, in de PELIGOTSche buis gedaan, geeft het getal CC gebonden aan alkali, waarvan nog een zeker aantal CC wordt afgetrokken als constante fout, teweeggebracht door mogelijke onzuiverheid der gebruikte stoffen en afgifte van alkali

¹⁾ Methylorange en rosolzuur zijn door mij beproefd, doch voldeden zeer slecht als indicatoren. De nauwkeurigheid der gebruikte buretten is vooraf met behulp van de chemische balans en aqua destillata onderzocht en voldoende bevonden.

door de glazen buis in het bekoolingsapparaat. Vooral de laatste factor kan van vrij groote beteekenis zijn, en daar hij mogelijkerwijze van wisselende grootte was, zijn herhaaldelijk contrôle-bepalingen gemaakt zonder toevoeging van N-houdende stoffen en is het gemiddelde van de gevonden waarden nl. 0,6 CC $\frac{1}{4}$ normaal H_2SO_4 als constante fout gedurende deze reeks van bepalingen aangenomen. Daar verder 1 CC $\frac{1}{4}$ normaal H_2SO_4 , $\frac{1}{4}$ mG. $[\text{N} = 14, \text{H}_3 = 3]$ NH_3 of $\frac{1}{4}$ mG. N aanwijst, wordt het aantal CC met 3.5 vermenigvuldigd en dus de hoeveelheid N in mG. gevonden.

Ter bepaling van het N-gehalte werd van de urine en de melk steeds 5 CC uit eene buret afgemeten, van de gedroogde faeces ongeveer 1 G., van het brood en de rijst circa 2 G. op de chemische balans afgewogen.

Ofschoon eene bijzonder nauwkeurige kennis van de hoeveelheid gebruikt vet ter bepaling van de N-balans niet vereischt wordt, heb ik toch om den invloed van groote wisselingen in den vettoevoer op de eiwitontleding, eventueel in rekening te kunnen brengen, en met het oog op het onderzoek naar de resorptie in den darm, het vetgehalte bepaald van die stoffen, die of in groote hoeveelheid werden gebruikt of een hoog vetgehalte bezaten, nl. melk en boter.

Hiertoe werd gebruik gemaakt van de methode van Dr. GERBER te Zürich, die een compleet apparaat, dat hij acid-butyrometer noemde, in den handel brengt. In daartoe speciaal vervaardigde buisjes wordt 5 CC melk vermengd met $\frac{1}{2}$ CC amylalcohol en $5\frac{1}{4}$ CC van een zuurmengsel, waarvan de juiste samenstelling door GERBER geheim wordt gehouden, maar dat volgens onderzoek van Professor WIJSMAN uit acid. sulfuricum en een weinig acid. aceticum bestaat.¹⁾ Het mengsel wordt warm en direct na menging in een centrifuge geplaatst, die door een om den as gewonden koord af te trekken, met groote snelheid wordt rondbewogen. Na eene draaiing ziet men in het dunnere perifeer in de centrifuge geplaatste deel van het buisje, dat eene schaal-

¹⁾ Dit is door eene latere mededeeling van GERBER bevestigd. In plaats van het zuurmengsel kan men ook zuiver H_2SO_4 nemen.

verdeeling draagt, eene gele laag, waarvan men de hoogte afleest en waardoor men het aantal procenten vet leert kennen, dat de melk bevat. Dit aflezen geschiedt bij eene temperatuur van $\pm 60^\circ$, die verkregen wordt door het buisje eenigen tijd te plaatsen in water van die temperatuur. Door hetzelfde buisje eene tweede draaing te laten ondergaan en daarna weer bij dezelfde temperatuur af te lezen, werd meestal eene iets grootere waarde verkregen, zoodat als regel werd aangenomen, tweemaal te draaien en de tweede waarde als juiste aan te nemen. Bovendien werden meestal, om grootere zekerheid te verkrijgen, twee bepalingen van dezelfde melk tegelijk gedaan en was het verschil tusschen beide bepalingen 0 of zeer gering.

Door middel van hetzelfde zuurmengsel en amylalcohol, doch in andere hoeveelheden, kon het vetgehalte van boter in speciaal daartoe ingerichte huisjes op ongeveer dezelfde wijze bepaald worden.

De methode van GERBER is eene zeer snelle en daardoor voor de praktijk uiterst geschikte. Twee melkbepalingen, waarbij tweemaal gecentrifugeerd wordt, kunnen in een kwartier worden verricht. En dat de nauwkeurigheid niets te wenschen overlaat, blijkt uit de vergelijkende onderzoekingen van ZEHENTER, (4) waarbij de grootste afwijking van het resultaat der gewichts-analyse — 0,11 % bedroeg.

Ter bepaling van het vetgehalte der faeces, naar het voorbeeld van FR. MÜLLER (6), werd gebruik gemaakt van extractie met watervrije aether in het bekende apparaat van SOXHLET. Eene nauwkeurig afgewogene hoeveelheid droge, fijngewrevene en zoo goed mogelijk gemengde faeces, meestal ± 5 Gram, werd in een porseleinen schaal overgoten met HCl-houdende alcohol ¹⁾ en op een waterbad tot droog ingedampt, met gezuiverd zand (behandeld met water, alcohol en aether, gemengd, in een droogkast eenigen tijd tot 105° C. verwarmd, daarna fijngewreven en in een huls van filtreerpapier overgedaan. Aldus geprepareerd wordt de stof in het SOXHLET-apparaat, waarvan het onderste glazen kolfje vlak boven een waterbad geplaatst is, gedurende vele uren geëxtraheerd, totdat de overlopende aether geen residu overlaat

¹⁾ Om zeker te zijn de zeepen volkomen te ontleden, nam ik eene ruime hoeveelheid HCl, nl. 8 CC.

na verdamping. Ten slotte werd de aether van het kolfje verdampt en dit in een droogkast bij 105° C. gedroogd, totdat het niet meer aan gewicht verloor. Daarna kolfje en inhoud gewogen en van het verkregen gewicht dat van het kolfje alleen (van te voren bepaald) afgetrokken. Het aldus bepaalde aetherextract bevatte, behalve vetzuren en neutrale vetten, eene bruine kleurstof en wellicht kleine hoeveelheden cholestearine en lecithine. De hoeveelheid van deze bijmengsels werd niet bepaald en het geheel als vet in rekening gebracht. Het aetherextract werd na weging met kleine hoeveelheden heet water behandeld, waarbij de reactie van het water neutraal bleef, zoodat er geen noemenswaardige hoeveelheden lagere vetzuren in het extract aanwezig waren, en ook deze konden worden verwaarloosd.

Onderzoek.

Gedurende de tiendaagsche periode wordt pat. gevoed met rijst, brood, melk, eieren, suiker, boter en water, welke stoffen voor dat doel geschikt zijn omdat ze gemakkelijk te analyseeren zijn en voor een zeer groot deel in den darm geresorbeerd worden.

De *rijst* werd voor den geheelen proeftijd tegelijk ingekocht; dagelijks werd 100 gram afgewogen, met een deel van de melk gekookt en met een deel van de suiker genuttigd. De N-bepaling werd aan 4 proefjes verricht en het gemiddelde van die 4 waarden aangenomen.

Het gehalte aan vet, koolhydaat en water volgens de bekende tabellen van KÖNIG berekend.

a) 1,520 G. rijst ter N.-bepaling op de beschrevene wijze behandeld. Door titreeren wordt gevonden, dat door het destillaat 6.1 CC. $\frac{1}{4}$ normaal H_2SO_4 worden gebonden. Na aftrek van 0.6 CC. als constante fout blijven 5.5 CC., hetgeen $\times 3.5$ 19.25 mG. N geeft, dus 1,266 % N.

b) 1.804 G. rijst

7.3 CC. — 0.6 = 6.7 $\times 3.5$ = 23.45 mG. d. i. 1,302 % N.

c) 2.076 G. rijst

8 — 0.6 = 7.4 $\times 3.5$ = 25.9 mG. d. i. 1.247 % N.

d) 2,068 G. rijst

8.3 — 0.6 = 7.7 $\times 3.5$ = 26.95 mG. d. i. 1.303 % N.

Gemiddeld 1.279 % N.

Waarden aangenomen voor de rijst 1.279 % N, 0.9 % vet, 78.5 % koolhydraat, 12 % water.

Van een groot tarwebrood, voor eenige dagen voldoende, werden den eersten en den laatsten dag, waarop het genuttigd werd, gedeelten op N-gehalte onderzocht. Het gemiddelde daarvan voor alle betreffende dagen aangenomen. Gehalte aan water, vet en koolhydraat volgens de tabellen van KÖNIG berekend.

1^{ste} brood. 30 Juni, 1 Juli, 2 Juli.

a) 2.581 G. brood.

$$10 - 0.6 = 9.4 \text{ CC.} \times 3.5 = 32.9 \text{ mG. d. i. } 1.274 \% \text{ N.}$$

b) 2,581 G. brood.

$$9.65 - 0.6 = 9.05 \text{ CC.} \times 3.5 = 31.675 \text{ d. i. } 1.223 \% \text{ N.}$$

c) 1.197 G. brood. (2 Juli).

$$6.1 - 0.6 = 5.5 \text{ CC.} \times 3.5 = 19.25 \text{ mG. d. i. } 1.608 \% \text{ N.}$$

Gemiddeld voor drie dagen 1,368 % N.

2^{de} brood 3, 4, 5 en 6 Juli.

a) 1.570 G. brood.

$$6.2 - 0.6 = 5.6 \text{ CC.} \times 3.5 = 19.6 \text{ mG. d. i. } 1.248 \% \text{ N.}$$

b) 1.570 G. brood.

$$5.85 - 0.6 = 5.25 \text{ CC.} \times 3.5 = 18.375 \text{ mG. d. i. } 1.170 \% \text{ N.}$$

c) 1.240 G. brood. (5 Juli).

$$5.25 - 0.6 = 4.65 \text{ CC.} \times 3.5 = 16.275 \text{ mG. d. i. } 1.312 \% \text{ N.}$$

Gemiddeld voor 4 dagen 1,243 % N.

3^{de} brood. 7, 8 en 9 Juli.

a) 1.3 G. brood.

$$4.95 - 0.6 = 4.35 \text{ CC.} \times 3.5 = 15.225 \text{ mG. d. i. } 1.171 \% \text{ N.}$$

b) 1.3 G. brood.

$$4.85 - 0.6 = 4.25 \text{ CC.} \times 3.5 = 14.875 \text{ mG. d. i. } 1.144 \% \text{ N.}$$

c) 1.3 G. brood. (9 Juli).

$$5 - 0.6 = 4.4 \text{ CC.} \times 3.5 = 15.4 \text{ mG. d. i. } 1.184 \% \text{ N.}$$

d) 1.3 G. brood.

$$5 - 0.6 = 4.4 \text{ CC.} \times 3.5 = 15.4 \text{ mG. d. i. } 1.184 \% \text{ N.}$$

Gemiddeld voor 3 dagen 1.171 % N.

Verder wordt voor elken dag aangenomen volgens KÖNIG:

Koolhydraat 57 %, vet 0.5 % en water 35 %.

Elken morgen werd van versehe *melk* het soortelijk gewicht, het vet- en het N-gehalte bepaald. Dit laatste geschiedde door telkens 5 CC. uit eene buret af te meten bij dezelfde temperatuur, waarbij het soortelijk gewicht van de melk bepaald was, zoodat de hoeveelheid N, bevat in de afgewogene dagelijksche hoeveelheid melk, gemakkelijk berekend kon worden. Zoowel vet- als N-bepalingen werden bijna steedsdubbel gedaan.

- 30 *Juni*. Spec. Gew. 1033. 1200 G. = 1161 CC.
 N-bep. a. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75.
 b. 5 CC. 7.25 — 0.6 = 6.65.
 Gemiddeld $6.7 \times 3.5 = 23.45$ mG. N.
 Vet-bep. 2^{de} draaiing 2.55 %.
- 1 *Juli*. Spec. Gew. 1032. 1200 G. = 1162 CC.
 N-bep. a. 5 CC. 7.3 — 0.6 = 6.7.
 b. 5 CC. 7.7 — 0.6 = 7.1.
 Gemiddeld $6.9 \times 3.5 = 24.15$ mG. N.
 Vet-bep. 1^{ste} draaiing 2.8 en 2.85, 2^{de} dr. 2.8 en 2.9 %.
- 2 *Juli*. Spec. Gew. 1031. 1200 G. = 1163 CC.
 N-bep. 5 CC. 7.9 — 0.6 = 7.3 $\times 3.5 = 25.55$ mG. N.
 Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.6 en 2.6, 2^{de} dr. 2.7 en 2.7 %.
- 3 *Juli*. Spec. Gew. 1032. 1200 G. = 1162 CC.
 N-bep. a. 5 CC. 7.4 — 0.6 = 6.8 } $6.85 \times 3.5 = 23.975$ mG. N.
 b. 5 CC. 7.5 — 0.6 = 6.9 }
 Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.6 en 2.6, 2^{de} dr. 2.7 en 2.7 %.
- 4 *Juli*. Spec. Gew. 1032. 1200 G. = 1162 CC.
 N-bep. 5 CC. 7.2 — 0.6 = 6.6 $\times 3.5 = 23.1$ mG. N.
 Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.7 en 2.75, 2^{de} dr. 2.8 en 2.8 %.
- 5 *Juli*. Spec. Gew. 1032. 1200 G. = 1162 CC.
 N-bep. a. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75 } $6.75 \times 3.5 = 23.625$ mG. N.
 b. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75 }
 Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.65 en 2.7, 2^{de} dr. 2.7 en 2.7 %.
- 6 *Juli*. Spec. Gew. 1032. 1200 G. = 1162 CC.
 N-bep. a. 5 CC. 7.45 — 0.6 = 6.85.
 b. 5 CC. 7.6 — 0.6 = 7.0.
 Gemiddeld $6.93 \times 3.5 = 24.255$ mG. N.
 Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.5 en 2.5, 2^{de} dr. 2.6 en 2.6 %.
- 7 *Juli*. Spec. Gew. 1033. 1200 G. = 1161 CC.
 N. bep. a. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75 } $6.75 \times 3.5 = 23.625$ mG. N.
 b. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75 }
 Vetbep. 1^{ste} dr. 2.6 en 2.6, 2^{de} dr. 2.7 en 2.7 %.
- 8 *Juli*. Spec. Gew. 1033. 1200 G. = 1161 CC.
 N. bep. a. 5 CC. 7.4 — 0.6 = 6.8 } $6.78 \times 3.5 = 23.73$ mG. N.
 b. 5 CC. 7.35 — 0.6 = 6.75 }
 Vetbep. 1^{ste} dr. 2.8, 2^{de} dr. 2.9 %.

9 *Juli*. Spec. Gew. 1033. 1200 G. = 1161 CC.

N. bep. a. 5 CC. 7.15 — 0.6 = 6.55 }
 b. 5 CC. 7.15 — 0.6 = 6.55 } $\times 3.5 = 22.925$ mG. N.

Vetbep. 1^{ste} dr. 2.4 en 2.4, 2^{de} dr. 2.45 en 2.45 %.

Verder wordt volgens de tabellen van KÖNIG aangenomen 4.2 % koolhydraat en 88 % water.

Kipeieren worden 's morgens ongekookt samen gewogen. Na aftrek van het gewicht der bij 't gebruik zorgvuldig verzamelde schaal, kan dus het gehalte aan N, vet en aqua volgens de tabellen van KÖNIG berekend worden :

2.008 % N., 21.1 % vet, 74 % aqua.

Het is nl. (volgens von NOORDEN), wegens de uiterst constante samenstelling van kipeieren, overbodig eiwit en vet telkens te bepalen.

Boter wordt in voldoende hoeveelheid voor de geheele tiendaagsche periode ingekocht en na nauwkeurige dooreenmenging wordt van twee proefjes volgens GERBER het vetgehalte bepaald, telkens op 86 %. Daar het N-gehalte van boter uiterst gering is, kan men voor berekening van de overige bestanddeelen van KÖNIG's tabellen gebruik maken :

nl. 0.1 % N., 0.5 % koolhydraat, 12 % aqua.

De verstrekte hoeveelheden der voedingsmiddelen in Grammen waren de volgende :

30 *Juni* '94. Melk 1200, rijst 100, brood 330, ei 157.5, boter 50, suiker 50.

1 *Juli*. Me. 1200, Rij. 100, Br. 330, Ei 178.5, Bo. 50, Sui. 50, Wat. 700.

2 " " 1200, " 100, " 330, " 181.5, " 50, " 50, " 300.

3 " " 1200, " 100, " 330, " 181, " 50, " 50, " 500.

4 " " 1200, " 100, " 330, " 196.5, " 50, " 50, " 500.

5 " " 1200, " 100, " 330, " 173, " 50, " 50, " 500.

6 " " 1200, " 100, " 300, " 175.5, " 50, " 50, " 500.

7 " " 1200, " 100, " 370, " 168, " 50, " 50, " 500.

8 " " 1200, " 100, " 350, " 180.5, " 50, " 50, " 500.

9 " " 1200, " 100, " 330, " 180.5, " 50, " 50, " 500.

Wij kunnen dus uit deze cijfers en de voorafgaande analyses de volgende lijst maken van

Samenstelling van het voedsel.

Datum	N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.
30 <i>Juni</i> .	14.455	95.3	367.3	1307
1 <i>Juli</i> .	15.044	101.4	367.3	2018
2 " "	15.435	99.9	367.3	1620

Datum.	N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.			
3 <i>Juli.</i>	14.647	99.9	367.3	1820			
4 "	14.750	103.0	367.3	1831			
5 "	14.406	98.9	367.3	1814			
6 "	14.196	97.8	350.2	1809			
7 "	14.532	98.5	390.1	1828			
8 "	14.572	102.3	378.7	1830			
9 "	14.151	96.8	367.3	1819			
	146.188	993.8	3690.1	17696			
Gemidd. dag.	14.619	99.38	369	1770			
Aan Calorieën:	374	+	924	+	1513	=	2811 Cal.

Urineonderzoek.

Alvorens 5 CC. voor de N-bepaling af te meten, werd het bezinksel van uraten en acidum uricum door toevoeging van een scheutje loog tot oplossing gebracht en daarna de urine goed dooreengemengd.

30 *Juni.* (d.i. 30 *Juni* 's morgens 6 uur tot 1 *Juli* 's morgens 6 uur) 980 CC.

N-bep. *a.* 5 CC. $20.9 - 0.6 = 20.3$

b. 5 CC. $20.7 - 0.6 = 20.1$

$$20.2 \times 3.5 = 79.7 \text{ mG.} \times \frac{980}{5} = 13.857 \text{ Gr. N.}$$

1 *Juli.* 1012 CC.

N-bep. *a.* 5 CC. $23.1 - 0.6 = 22.5$

b. 5 CC. $23.3 - 0.6 = 22.7$

$$22.6 \times 3.5 = 79.1 \text{ mG.} \times \frac{1012}{5} = 16.010 \text{ Gr. N.}$$

2 *Juli.* 945 CC.

a. 5 CC. $22. - 0.6 = 21.4 \times 3.5 = 74.9 \text{ mG.}$

$$74.9 \times \frac{945}{5} = 14.156 \text{ Gr. N.}$$

3 *Juli.* 875 CC.

a. 6 CC. $28.3 - 0.6 = 27.7$

b. 5 CC. $24.1 - 0.6 = 23.5$

$$\text{Gemiddeld voor 5 CC. } 23.3 \times 3.5 = 81.55 \times \frac{875}{5} = 14.271 \text{ Gr. N.}$$

4 *Juli.* 910 CC.

a. 5 CC. $23.65 - 0.6 = 23.05$

b. 5 CC. $23.6 - 0.6 = 23.0$

$$23.03 \times 3.5 = 80.6 \times \frac{910}{5} = 14.669 \text{ Gr. N.}$$

5 *Juli*. 900 CC.

a. 5 CC. $25.5 - 0.6 = 24.9$

b. 5 CC. $25.3 - 0.6 = 24.7$

c. 5 CC. $25.4 - 0.6 = 24.8$

$$24.8 \times 3.5 = 86.8 \text{ mG.} \times \frac{900}{5} = 15.624 \text{ Gr. N.}$$

6 *Juli* 965 CC.

a. 5 CC. $24.15 - 0.6 = 23.55$

b. 5 CC. $24.15 - 0.6 = 23.55$

$$23.55 \times 3.5 = 82.425 \times \frac{965}{5} = 15.908 \text{ Gr. N.}$$

7 *Juli*. 960 CC.

a. 5 CC. $24.1 - 0.6 = 23.5$

b. 5 CC. $23.9 - 0.6 = 23.3$

c. 5 CC. $24.0 - 0.6 = 23.4$

$$23.4 \times 3.5 = 81.9 \times \frac{960}{5} = 15.725 \text{ Gr. N.}$$

8 *Juli*. 960 CC.

a. 5 CC. $25.05 - 0.6 = 24.45$

$$24.45 \times 3.5 = 85.575 \times \frac{960}{5} = 16.430 \text{ Gr. N.}$$

9 *Juli*. 910 CC.

a. 5 CC. $25.45 - 0.6 = 24.85$

b. 5 CC. $25.30 - 0.6 = 24.70$

$$24.78 \times 3.5 = 86.73 \times \frac{910}{5} = 15.785 \text{ Gr. N.}$$

Résumé van Urineanalyses.

Datum.	CC.	Spec. gew.	N.
30 <i>Juni</i>	980	1026	13.857
1 <i>Juli</i>	1012	1028	16.010
2 "	945	1029	14.156
3 "	875	1028	14.271
4 "	910	1027	14.669
5 "	900	1027	15.624
6 "	965	1028	15.908
7 "	960	1027	15.725
8 "	960	1027	16.430
9 "	910	1026	15.785
9417 CC,			152.435 Gr. N.

Onderzoek der faeces.

Gebondene, bruingekleurde faeces, direct na ontlasting gewogen, 908 Gr.

Na op de beschrevene wijze gedroogd te zijn: 234.95 Gr.

De faeces bevatten dus 673 Gram water.

N-bepaling in de gedroogde faeces.

a. 0.826 Gram: $13.9 - 0.6 = 13.3 \times 3.5 = 46.55$ mGr. N.

d. i. 5.635 % N.

b. 0.942 Gram: $15.8 - 0.6 = 15.2 \div 3.5 = 53.2$ mGr. N.

d. i. 5.647 % N.

Gemiddelde van *a* en *b* is 5.641 %, dus in toto 13,254 Gr. N.

Vetbepaling volgens de beschrevene methode:

a. In 4.352 Gr. faeces 0.968 Gr. aetherextract, d. i. 22.24 %.

b. In 4.850 Gr. faeces 1.110 Gr. aetherextract, d. i. 22.88 %.

Gemiddeld 22.56 %, dus in toto 53 Gram vet.

	N-balans	30 Juni—9 Juli.
Bevat in de urine	152.435	Gram N.
" " " faeces.	13.254	" "
Uitgegaan.	165.689	Gram N.
Ingekomen	146.188	" "

Verlies 19.501 Gram N.

welk verlies gelijkgesteld kan worden met 121.88 Gr. eiwit.

Het lichaamsgewicht is in deze 10-daagsche periode van 58 KG. tot 57 KG. gedaald.

Over de resorptie der spijsen in den tractus intestinalis heeft deze proef het volgende geleerd:

In het voedsel aanwezig 146,188 Gr. N.

Met de faeces verloren gegaan 13,254 Gr. d.i. N-verlies door onvoldoende resorptie 9,07 %.

Van de in het voedsel aanwezige 993,8 Gr. vet gaan met de faeces verloren 53 G. d.i. 5,33 % vetverlies.

Wat eindelijk het *water* betreft, zien wij, dat in 't voedsel ± 17700 Gr. bevat is; berekenen wij nu uit de ± 9400 CC urine

van een gemiddeld spec. gew. van 1.027, het gewicht van de urine op 9650 G. en uit het spec. gew. volgens den regel van HAESER (27×2.33), het aantal Grammen vaste stof per liter op ruim 60, dan zullen wij geen grove fout maken als wij aannemen dat langs de nieren ongeveer 9 Liter water zijn uitgescheiden, en voegen we daarbij 700 Gr., die langs den darm zijn verwijderd, dan vinden wij $17700 - 9700 = 8000$ G. water door longen en huid afgegeven.

In percenten uitgedrukt bedraagt dus de water-uitscheiding:

langs de nieren	51 %
langs den darm	4 %
door ademlucht en huid	45 %

Eene tweede stofwisselingsproef strekt zich uit over 22 dagen en gaat van 5 Aug. 's morgens 6 uur tot 27 Aug. 's morgens 6 uur. Gedurende dezen tijd ligt pat. te bed en gebruikt hij, behoudens zeer zeldzame uitzonderingen, dagelijks dezelfde hoeveelheid voedsel, hetwelk bestaat uit melk, rijst en suiker.

De afgrenzing der faeces geschiedt op dezelfde wijze als in de eerste periode, en gelukt volkomen naar wensch, daar de faeces steeds min of meer gebonden zijn. Door den 14ⁿ Aug. en den 22ⁿ Aug. telkens des morgens te 6 uur, 15 Gr. carbo vegetabilis toe te dienen, werd het tijdperk van 22 dagen verdeeld in 3 tijdperken van resp. 9, 8 en 5 dagen.

De urine wordt steeds van 's morgens 6 tot den volgende morgen 6 uur verzameld, waarna hoeveelheid en soortelijk gewicht bepaald worden. Alvorens 5 CC af te meten ter bepaling van het N-gehalte wordt door toevoeging van een schentje sterke natronloog het vrij aanzienlijke sediment van uraten en acid. uricum, dat op den bodem van de flesch ligt, opgelost, waarna de urine goed wordt omgeschud. Het oplossen van dit sediment is nu des te meer noodzakelijk, omdat gedurende de geheele periode de dagelijksche hoeveelheid uitgescheiden acidum uricum bepaald wordt volgens de methode van LUDWIG-SALKOWSKI, ongeveer zooals zij door LUDWIG is beschreven in de Wiener Med. Jahresber. 1884, en hier in 't kort worde medegedeeld (7).

Bij eene ammoniakhoudende oplossing van zilvernitraat wordt

een mengsel van chloormagnesium, chloorammonium en ammoniak gevoegd, de daarbij ontstane neerslag in eene ruime hoeveelheid ammoniak opgelost en het heldere mengsel daarna bij de te onderzoeken urine (200 CC) gegoten. Er ontstaat een dik praecipitaat, dat op een filter verzameld en afgewassen wordt, waarbij het doorloopen van de vloeistof door een zuigapparaat wordt bevorderd. Is het neerslag droog geworden, dan kan het gemakkelijk van het filter verwijderd en in een bekersglas fijn-gewreven worden met eene warme oplossing van K_2S , waarmee eerst het filter is overgoten. De inhoud van het bekersglas wordt tot kokens verhit en daarna door het oorspronkelijke filter gefiltreerd, dat daarna met warm water nagespoeld wordt; de filtraten worden verzameld in een porseleinen schaal, en, na toevoeging van HCl tot flink zure reactie, op een waterbad ingedampt. Gewoonlijk echter bleek het noodig te zijn eerst nog eenigen tijd bij alkalische reactie te laten staan, waarbij zich zwartbruine vlokken van zwavelzilver afscheidden. Als na filtratie en toevoeging van HCl de vloeistof voldoende ingedampt was en eenige uren had staan bekoelen, scheidden zich kristallen van acidum uricum af, die op een aschvrij, van tevoren in een horlogeglas-apparaat gewogen. filter werden verzameld, met kleine hoeveelheden water gewassen. totdat het afloopende water vrij van Cl was, en daarna gedroogd. Het droge filter werd eenige malen overgoten met zwavelkoolstof om de bij toevoeging van HCl tevens uitgescheiden zwavel op te lossen, daarna met aether, en ten slotte werd het filter in het horlogeglas-apparaat gedroogd en gewogen. Bij de aldus gevondene hoeveelheid acid. uricum wordt nog opgeteld 1 mG. voor elke 20 CC van het filtraat en waschwater, dat na de indamping van de HCl -houdende vloeistof is verzameld.

Bij de N-bepalingen zijn de $\frac{1}{4}$ normaal-oplossingen van zwavelzuur en natronloog vervangen door $\frac{2}{10}$ normaal-oplossingen, zoodat uit het aantal gebondene CC $\frac{2}{10}$ normaalzuur, door vermenigvuldiging met 2.8 het aantal mG. N wordt gevonden.

Door controle-bewerkingen uitgevoerd zonder toevoeging van N-houdende stoffen wordt, zoowel aan het begin als aan het einde

van de periode, als constante fout voor apparaat en reagentiën 0.4 CC $\frac{2}{10}$ normaal gevonden.

Van de rijst wordt het N-gehalte onderzocht, de overige bestanddeelen volgens de tabellen van KÖNIG berekend. Van de melk wordt dagelijks het N-gehalte en het vetgehalte, benevens het spec. gew. bepaald, een enkele maal ook het verdampingsresidu gewogen.

Melkonderzoek.

5 Aug. Spec. Gew. 1033, 3400 Gr. = 3291 CC.

N.-bep. a. 5 CC. melk, $9.55 - 0.4 = 9.15$ }
 b. 5 CC. „ $9.7 - 0.4 = 9.30$ } 9.25 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.25 \times 2.8 = 25.9$ mG. N. Totaal 17.047 Gr. N.

Vet-bep. 1^{ste} dr., 2^{de} dr.:

a. 2.9 2.95 }
 b. 2.9 2.95 } 2.95 % Totaal 100.3 Gr. vet.

Verdampingsresidu van 5.183 Gr. melk, na drogen gedurende 3 uur bij 105° C., bedraagt 0.609 Gr., d. i. 11.69 %.

6 Aug. Spec. Gew. 1032, 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. a. 5 CC. melk, $10.2 - 0.4 = 9.8$ }
 b. 5 CC. „ $10.1 - 0.4 = 9.7$ } 9.75 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.75 \times 2.8 = 27.3$ mG. N. Totaal 17.991 Gr. N.

Vet-bep. 2^{de} dr. 3.4 %. Totaal 115.6 Gr. vet.

7 Aug. Spec. Gew. 1032, 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. a. 5 CC. melk, $10 - 0.4 = 9.6$ }
 b. 5 CC. „ $9.8 - 0.4 = 9.4$ } 9.5 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.5 \times 2.8 = 26.6$ mG. N. Totaal 17.529 Gr. N.

Vet-bep. 1^{ste} dr., 2^{de} dr.:

a. 3.2 3.3 }
 b. 3.2 3.2 } 3.25. Totaal 110.5 Gr. vet.

8 Aug. Spec. Gew. 1031, 3400 Gr. = 3297 CC.

N.-bep. a. 5 CC. melk, $9.7 - 0.4 = 9.3$ }
 b. 5 CC. „ $9.85 - 0.4 = 9.45$ } 9.4 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.4 \times 2.8 = 26.32$ mG. N. Totaal 17.355 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 3.2 %. Totaal 108.8 Gr. vet.

9 Aug. Spec. Gew. 1031, 3400 Gr. = 3297 CC.

N.-bep. a. 5 CC. melk, $9.3 - 0.4 = 8.9$ }
 b. 5 CC. „ $9.45 - 0.4 = 9.05$ } 9 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$$9 \times 2.8 = 25.2 \text{ mG. N.} \quad \text{Totaal } 16.617 \text{ Gr. N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} dr. 3.1, 2^{de} dr. 3.15 %. Totaal 107.1 Gr. vet.

10 Aug. Spec. Gew. 1033, 3400 Gr. = 3291.

N.-bep. $a.$ 5 CC. melk, $9.95 - 0.4 = 9.55$ } 9.55 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 $b.$ 5 CC. „ $9.9 - 0.4 = 9.5$ }

$$9.55 \times 2.8 = 26.74 \text{ mG. N.} \quad \text{Totaal } 17.600 \text{ Gr. N.}$$

Vet-bep. 2^{de} dr. 2.8 %. Totaal 95.2 Gr. vet.

Verdampingsresidu van 6.192 Gr. melk, na drogen gedurende 3 uur bij 105° C., weegt 0.710 Gr., d. i. 11.46 %.

11 Aug. Spec. Gew. 1031. 3400 Gr. melk = 3297 CC.

$$\left. \begin{array}{l} \text{N-bep. } a. 5 \text{ CC. melk } 9.45 - 0.4 = 9.05 \\ \quad b. 5 \quad \quad \quad \quad 9.6 \quad - 0.4 = 9.2 \end{array} \right\} 9.15 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ zuur.}$$

$9.15 \times 2.8 = 25.62$ mG. N. Totaal 16,894 Gr. N.

Vetbep 2^{de} dr. 3 %. Totaal 102 Gr. vet.

12 Aug. Spec. Gew. 1032. 3400 Gr. melk = 3295 CC.

$$\left. \begin{array}{l} \text{N-bep. } a. 5 \text{ CC. melk } 9.75 - 0.4 = 9.35 \\ \quad b. 5 \quad \quad \quad \quad 10.0 - 0.4 = 9.6 \end{array} \right\} 9.5 \text{ CC. } ^2_{10} \text{ zuur.}$$

$9.5 \times 2.8 = 26.6$ mG. N. Totaal 17.529 Gr. N.

Vetbep. 1^{ste} dr. 3.1 %, 2^{de} 3.2 %. Totaal 108.8 Gr. vet.

13 Aug. Spec. Gew. 1033. 3400 Gr. melk = 3291 CC.

N-bep. *a.* 5 CC. melk. $9.75 - 0.4 = 9.35$ } 9.45 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
b. 5 " " $9.90 - 0.4 = 9.5$ }

$9.45 \times 2.8 = 26.46 \text{ mG. N. Totaal } 17.416 \text{ Gr. N.}$

Vetbep. *a.* 1^{ste} dr. 2.5, 2^{de} dr. 2.6 } 2.65 %. Totaal 90.1 Gr. vet.
b. " 2.6, " 2.7 }

Verder aangenomen volgens KÖNIG: 4.2 % koolhydraat.

88 % water.

Onderzoek van rijst.

N-bep. α . 1.151 Gr. rijst. $5.75 - 0.4 = 5.35$ CC.

$$5.35 \times 2.8 = 14.98 \text{ mG. d.i. } 1.301 \text{ \%}.$$

b. 1.025 Gr. rijst. $5.1 - 0.4 = 4.7$ CC.

$$4.7 \times 2.8 = 13.16 \text{ d. i. } 1.284 \%,$$

Gemiddeld dus 1.292 % N. Verder aangenomen volgens KÖNIG:
vet 0.9 %, koolhydraat 78.5 %, water 12 %.

Kipei (zonder schaal) volgens KÖNIG aangenomen:

N 2,008 %, vet 12.1 %, water 74 %.

Hoeveelheid van het voedsel in Grammen.

5 Augustus '94. Melk 3400, ei 43,5, rijst 100, suiker 50.

Van 6 tot en met 13 Aug. dagelijks: Melk 3400, rijst 100, suiker 50.

Bovendien werd eene bekende hoeveelheid water gedronken, die in de volgende lijst bijgevoegd is.

Samenstelling van het voedsel.

Datum.	N.	Vet.	Koolhydraat	Aqua.			
5 Aug.	19.213	106.5	271.3	3100			
6 "	19.283	116.5	271.3	3300			
7 "	18.821	111.4	271.3	3300			
8 "	18.647	109.7	271.3	3300			
9 "	17.909	108.0	271.3	3300			
10 "	18.892	96.1	271.3	3500			
11 "	18.186	102.9	271.3	3300			
12 "	18.821	109.7	271.3	3500			
13 "	18.708	91.0	271.3	3500			
	168.480	951.8	2441.7	30100			
Gemidd. dag	18.72	105.7	271.3	3360			
Vermen. met	25.6	9.3	4.1				
Calorieën	479	+	983	+	1112	=	2574 Cal. p. d.

Onderzoek van de urine.

5 Aug. 1750 CC. urine + 100 CC. slappe natronloog = 1850 CC.

Dit mengsel wordt voor het onderzoek gebruikt.

N-bep. 5 CC. 22.4 — 0.4 = 22 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$22 \times 2.8 = 61.6$ mG. N. Totaal 22.792 Gr. N.

Acid Ur.-bep. 200 CC geven 158 mG. + 6 [120 CC. filtraat] = 164 mG.

In 1850 CC. mengsel s. 1750 CC. urine, is dus 1.517 Gr. Ac. Ur.

6 Aug. 1420 CC. urine.

N-bep. a. 5 CC. 25.6 — 0.4 = 25.2.

b. 5 " 25.6 — 0.4 = 25.2 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$25.2 \times 2.8 = 70.56$ mG. N. Totaal 20.039 Gr. N.

Acid. Ur.-bep. 200 CC. geven 184 + 3.5 = 187.5 mG.

Totaal dus 1.331 Gr. Acid Uric.

7 Aug. 1350 CC. urine.

N-bep. a. 5 CC. 24.8 — 0.4 = 24.4 } 24.45 $\frac{2}{10}$ zuur.
 b. 5 " 24.85 — 0.4 = 24.45 }

$24.45 \times 2.8 = 67.96$ mG. N. Totaal 18.349 Gr. N.
 Acid. Ur.-bep. 200 CC. geven $137 + 5.5 = 142.5$ mG.
 Totaal 0.962 Gr. Ac. Ur.

8 Aug. 1530 CC. urin. + 100 CC. slappe natronloog = 1630.
 Daarvan a. 5 CC. $25.25 - 0.4 = 24.85$ } $24.95 \frac{2}{10}$ zuur,
 b. 5 " $25.45 - 0.4 = 25.05$ }
 $24.95 \times 2.8 = 69.86$ mG. N. Totaal 22.774 Gr. N.
 Acid. Ur.-bep. 200 CC. geven $92 + 2 = 94$ mG.
 In 1530 CC. urin. 0.766 Gr. Ac. Ur.

9 Aug. 1730 CC.
 N-bep. a. 5 CC. $23.85 - 0.4 = 23.45$.
 b. 5 CC. $23.85 - 0.4 = 23.45$.
 $23.45 \times 2.8 = 65.66$ mG. N. Totaal 22.718 Gr. N.
 Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven $128 + 3.5 = 131.5$ mG.
 Totaal dus 1.137 Gr. Acid Uric.

10 Aug. 1770 CC.
 N-bep. a. 5 CC. $25.85 - 0.4 = 25.45$. } 25.6 CC.
 b. 6 CC. $31.3 - 0.4 = 30.9$ d. i. in 5 CC. 25.75 } $\frac{2}{10}$ zuur.
 $25.6 \times 2.8 = 71.68$ mG. N. Totaal 25.375 Gr. N.
 Acid Ur.-bep 200 CC. geven $157 + 3 = 160$ mG.
 Totaal 1.416 Gr. Acid Uric.

11 Aug. 2305 CC.
 N-bep. a. 5 CC. $22.6 - 0.4 = 22.2$ } 22.3 CC. $\frac{2}{10}$ zuur,
 b. 5 CC. $22.75 - 0.4 = 22.35$ }
 $22.3 \times 2.8 = 62.44$ mG. N. Totaal 28.785 Gr. N.
 Ac. Ur.-bep. 200 CC geven $169 + 3.5$ mG. = 172.5 mG.
 Totaal 1.984 Gr. Acid Uric.

12 Aug. 2270 CC.
 N-bep. a. 5 CC. $22.6 - 0.4 = 22.2$ } 22.1 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 b. 5 " $22.4 - 0.4 = 22.0$ }
 $22.1 \times 2.8 = 61.88$ mG. N. Totaal 28.094 Gr. N.
 Acid. Ur.-bep. 200 CC geven $163 + 3.5 = 166.5$ mG.
 Totaal 1.890 Gr. Acid. Uric.

13 Aug. 1960 CC.
 N-bep. a. $27.9 - 0.4 = 27.5$ CC.
 $27.5 \times 2.8 = 77$ mG. N. Totaal 25.150 Gr. N.
 Acid Ur.-bep. 200 CC. urine geven $153 + 3.5 = 156.5$ mG.
 Totaal 1.532 Gr. Acid Uric.

Résumé van Urineanalyses.

Datum.	CC.	Spec. Gew.	N. in Gr.	Acid. Uric. in Gr.
5 Aug.	1750	1019	22.792	1.517
6 "	1420	1020	20.039	1.331
7 "	1350	1020	18.349	0.962
8 "	1530	1019	22.774	0.766
9 "	1730	1020	22.718	1.137
10 "	1770	1020	25.375	1.416
11 "	2305	1019	28.785	1.984
12 "	2270	1018	28.094	1.890
13 "	1960	1019	25.150	1.532
	16085		214.076	12.535
Gemidd. p. dag	1787 CC.	1019	23.786	1.392

Onderzoek der faeces van 5—13 Aug.

Gewicht der faeces direct na ontlasting. . . . 1147.5 Gr.

Na drogen ged. 6 uur bij 105° C 238.5 "

Water langs den darm verwijderd. . . . 909 Gr.

N.-bep. a. 0.894 G. faeces. 13.1—0.4 = 12.7 CC.

12.7 × 2.8 = 35.56 mG. N., d. i. per gram faeces 39.77 mG.

b. 1.016 Gr. faeces. 14.85 — 0.4 = 14.45 CC.

14.45 × 2.8 = 40.46 mG. N., d. i. per gram faeces 39.82 mG.

Gemiddeld per gram 39.8 mG. N. In 238.5 Gr. faeces dus 9.492 Gr. N.

Vetbep. a. 5.505 Gr. faeces geven 1.335 Gr. vet, d. i. 24.06 %.

b. 5.425 " " " 1.385 " " d. i. 25.53 %.

Gemidd. 24.8 % vet, dus in 238.5 Gr. faeces, 59.15 Gr. vet.

Periode van 14 tot 21 Augustus.

Melkonderzoek.

14 Aug. Spec. gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N. bep. a. 5 CC. 9.9 — 0.4 = 9.5 } 9.45 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 b. 5 " 9.75 — 0.4 = 9.35 }

9.45 × 2.8 = 26.46 mG. N. Totaal 17.437 Gr. N.

Vet. bep. 2^{de} dr. 2.9 %. Totaal 98.6 Gr. vet.

15 Aug. Spec. gew. 1033. 3785 Gr. = 3664 CC.

N.-bep. a. 5 CC. 9.7 — 0.4 = 9.3 } CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 b. 5 CC. 9.7 — 0.4 = 9.3 }

9.3 × 2.8 = 26.04 mG. N. Totaal 19.082 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 2.5 %. Totaal 94.6 Gr. vet.

16 *Aug.* Spec. gew. 1033. 3400 Gr. = 3291 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.9 — 0.4 = 9.5 }
b. 5 „ 9.9 — 0.4 = 9.5 } CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.5 \times 2.8 = 26.6$ mG. N. Totaal 17.508 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 3 %. Totaal 102 Gr. vet.

17 *Aug.* Spec. gew. 1033. 3400 Gr. = 3291 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.8 — 0.4 = 9.4 }
b. 5 CC. 9.85 — 0.4 = 9.45 } 9.45 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.45 \times 2.8 = 26.46$ mG. N. Totaal 17.416 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 2.8 %. Totaal 95.2 Gr. vet.

19 *Aug.* Spec. gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.75 — 0.4 = 9.35 }
b. 5 „ 9.9 — 0.4 = 9.5 } 9.45 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.45 \times 2.8 = 26.46$ mGr. N. Totaal 17.437 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 2.7 %. Totaal 91.8 Gr. vet.

20 *Aug.* Spec. gew. 1033. 3400 Gr. = 3291 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.45 — 0.4 = 9.05 }
b. 5 „ 9.2 — 0.4 = 8.8 } 8.95 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$8.95 \times 2.8 = 25.06$ mG. N. Totaal 16.495 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 3.2 %. Totaal 108.8 Gr. vet.

21 *Aug.* Spec. gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.6 — 0.4 = 9.2 }
b. 5 „ 9.7 — 0.4 = 9.3 } 9.25 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$9.25 \times 2.8 = 25.9$ mG. N. Totaal 17.068 Gr. N.

Vetbep. 2^{de} dr. 3 %. Totaal 102 Gr. vet.

Den 18^{den} *Aug.* zijn van de melk geene N.- en vet-bepalingen gemaakt en worden de gemiddelde waarden van 17 en 19 *Aug.* aangenomen.

Verder volgens KÖNIG 4.2 % koolhydraat, 88 % water.

Rijst. N.-bep. 1.441 Gr., 6.05 — 0.4 = 5.65 CC.

$5.65 \times 2.8 = 15.82$ mG. N., d. i. 1.098 % N.

Verder volgens KÖNIG, vet 0.9 %, koolhydraat 78.5 %, water 12 %.

Hoeveelheid voedsel in grammen :

14 *Aug.* '94. Melk 3400, rijst 100, suiker 50.

15 *Aug.* Melk 3785, rijst 100, suiker 50.

Van 16 tot en met 21 *Aug.* : Melk 3400, rijst 100, suiker 50.

Bovendien dagelijks eenig water.

Samenstelling van het voedsel.

Datum	N.	Vet.	Koolhydraat.	Water.			
14 Aug.	18.535	99.5	271.3	3300			
15 "	20.180	95.5	287.4	3800			
16 "	18.606	102.9	271.3	3500			
17 "	18.514	96.1	271.3	3500			
18 "	18.524	94.4	271.3	3300			
19 "	18.535	92.7	271.3	3300			
20 "	17.593	109.7	271.3	3500			
21 "	18.166	102.9	271.3	3300			
	148.653	793.7	2186.5	27500			
Gemidd. p. dag.	18.581	99.2	273.3	3437			
Vermenigv. met 25.6		9.3	4.1				
Geeft aan Cal.	476	+	923	+	1121	=	2550 Cal.

Urineonderzoek.

14 Aug. 1440 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $27.95 - 0.4 = 27.55$ }
 b. 5 CC. $27.9 - 0.4 = 27.5$ } 27.55 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$27.55 \times 2.8 = 77.14$ mG. N. Totaal 22.216 Gr. N.

Acid. Uric.-bep. 200 CC. geven $184 + 4 = 188$ mG.

Totaal 1.354 Gr. Acid. Uric.

15 Aug. 1760 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $23.05 - 0.4 = 22.65$ }
 b. 5 CC. $22.9 - 0.4 = 22.5$ } 22.6 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$22.6 \times 2.8 = 63.28$ mG. N. Totaal 22.274 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $123 + 2.5 = 125.5$ mG. Ac. ur.

Totaal 1.104 Gr. Acid. Uric.

16 Aug. 1550 CC.

N. bep. a. 5 CC. $24.7 - 0.4 = 24.3$ }
 b. 5 CC. $24.8 - 0.4 = 24.4$ } 24.35 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$24.35 \times 2.8 = 68.18$ mG. N. Totaal 21.136 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $181 + 2.5 = 183.5$ mG.

Totaal 1.422 Gr. Acid. Uric.

17 Aug. 1690 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $22.0 - 0.4 = 21.6$ }
 b. 5 CC. $22.05 - 0.4 = 21.65$ } 21.65 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

$21.65 \times 2.8 = 60.62$ mG. N. Totaal 20.49 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $152 + 2.5 = 154.5$ mG.
Totaal 1.306 Gr. Acid. Uric.

18 Aug. 1515 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $22.1 - 0.4 = 21.7$ } 21.75 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
b. 5 CC. $22.2 - 0.4 = 21.8$ }
 $21.75 \times 2.8 = 60.9$ mG. N. Totaal 18.453 Gr. N.

19 Aug. 1580 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $21.3 - 0.4 = 20.9$ } 20.95 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
b. 5 CC. $21.35 - 0.4 = 20.95$ }
 $20.95 \times 2.8 = 58.66$ mG. N. Totaal 18.537 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $146 + 3 = 149$ mG.
Totaal 1.177 Gr. Acid Uric.

20 Aug. 1410 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $21.8 - 0.4 = 21.4$ } 21.35 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
b. 5 CC. $21.65 - 0.4 = 21.25$ }
 $21.35 \times 2.8 = 59.78$ mG. N. Totaal 16.858 Gr. N.

21 Aug. 1725 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $19.8 - 0.4 = 19.4$ CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 $19.4 \times 2.8 = 54.32$ mG. N. Totaal 18.739 Gr. N.
b. verloren gegaan.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $138 + 2 = 140$ mG.
Totaal 1.208 Gr. Acid. Uric.

Résumé van Urineanalyse.

Datum.	CC.	Spec. Gew.	N. in Gr.	Acid Uric.
14 Aug.	1440	1021	22.216	1.354
15 "	1760	1018	22.274	1.104
16 "	1550	1021	21.136	1.422
17 "	1690	1020	20.490	1.306
18 "	1515	1018	18.453	
19 "	1580	1018	18.537	1.177
20 "	1410	1019	16.858	
21 "	1725	1017	18.739	1.208
	12670		158.703	
Gemiddeld	1583	1019	19.838	1.262 Gr.

Onderzoek der faeces, van 14 tot 21 Aug.

Direct na ontlasting gewogen	1079
Droog	254
Waterverlies langs den darm	825 Gr.

N.-bep. *a.* 1.251 Gr. faeces 14.3 — 0.4 = 13.9 CC.

$13.9 \times 2.8 = 38.92$ d. i. 31.11 mG. N. per gram faeces.

b. 1.004 Gr. faec. 11.3 — 0.4 = 10.9 CC.

$10.9 \times 2.8 = 30.52$ mG. d. i. 30.39 mG. N. p. gram faeces.

c. 0.890 Gr. faeces. 10.2 — 0.4 = 9.8 CC.

$9.8 \times 2.8 = 27.44$ d. i. 30.83 mG. N. per gram faeces.

Gemiddelde van *a b* en *c* is 30.78 mG. N.

In 254 Gr. faeces dus 7.818 Gr. N.

Vet-bep. *a.* 5.248 Gr. faeces geven 1.487 Gr. aetherextract, d. i. 28.33%.

b. 5.393 " " " 1.358 " " " 25.18 "

c. 5.545 " " " 1.555 " " " 28.04 "

Gemiddelde van *a, b* en *c* is 27.18 %.

In 254 Gr. faeces dus 69.04 Gr. vet.

*Periode van 22 tot 26 Aug.**Melkonderzoek.*

22 Aug. Spec. Gew. 1031. 3400 Gr. = 3297 CC.

N.-bep. 5 CC. 9.35 — 0.4 = 8.95 CC.

$8.95 \times 2.8 = 25.06$ mG. N. Totaal 16.525 Gr. N.

Vet-bep. 2^{de} dr. 3.1 % Totaal 105.4 Gr. vet.

23 Aug. Spec. Gew. 1033. 3400 Gr. = 3291 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.6 — 0.4 = 9.2 } 9.2 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

b. 5 " 9.6 — 0.4 = 9.2 }

$9.2 \times 2.8 = 25.76$ mG. Totaal 16.955 Gr. N.

Vet-bep. 2^{de} dr. 2.8 % Totaal 95.2 Gr. vet.

24 Aug. Spec. Gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 10.0 — 0.4 = 9.6 } 9.5 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

b. 5 CC. 9.8 — 0.4 = 9.4 }

$9.5 \times 2.8 = 26.60$ mG. Totaal 17.529 Gr. N.

Vet-bep. 2^{de} dr. 3.3 % Totaal 112.2 Gr. vet.

25 Aug. Spec. Gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. 9.5 — 0.4 = 9.10 } 9.15 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.

b. 5 CC. 9.55 — 0.4 = 9.15 }

$9.15 \times 2.8 = 25.62$ mG. Totaal 16.883 Gr. N.

Vet-bep. 2^{de} dr. 3.2 % Totaal 108.8 Gr. vet.

26 Aug. Spec. Gew. 1032. 3400 Gr. = 3295 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $9.65 - 0.4 = 9.25$ } 9.2 CC. $\frac{2}{10}$ zuur.
 b. 5 CC. $9.55 - 0.4 = 9.15$ }

$9.2 \times 2.8 = 25.76$ mG. Totaal 16.976 Gr. N.

Vet-bep. a. 1^{ste} dr. 3. 2^{de} dr. 3.1 } 3.15 %.
 b. " " 3.1. " " 3.2 }

Totaal 107.1 Gr. vet.

Verder volgens KÖNIG: 4.2 % koolhydraat, 88 % water.

Van 22 tot en met 26 Aug. bedroeg de hoeveelheid voedsel in Grammen: melk 3400, rijst 100, suiker 50, benevens eenig water.

Samenstelling van het voedsel.

Datum.	N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.
22 Aug.	17.623	106.3	271.3	3300
23 "	18.053	96.1	271.3	3300
24 "	18.627	113.1	271.3	3300
25 "	17.981	109.7	271.3	3300
26 "	18.074	108.0	271.3	3300
	90.358	533.2	1356.5	16500
Gemiddeld	18.071	106,6	271.3	3300
	25.6	9.3	4.1	

Calorieën per dag 463 + 991 + 1112 = 2566 Cal.

Urineonderzoek.

22 Aug. 1630 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $19.6 - 0.4 = 19.2$ } 19.25 CC.
 b. 5 " $19.7 - 0.4 = 19.3$ }

$19.25 \times 2.8 = 53.90$ mG. Totaal 17.571 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC urine geven $156 + 2 = 158$ mG.

Totaal 1.288 Gr. Acid. Uricum.

23 Aug. 1890 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $18 - 0.4 = 17.6$ } 17.55 CC.
 b. 5 CC. $17.9 - 0.4 = 17.5$ }

$17.55 \times 2.8 = 49.14$ mG. Totaal 18.575 Gr. N.

Acid. Ur.-bep. 200 CC. geven $126 + 3 = 129$ mG.

Totaal 1.219 Gr. Acid. Uricum.

24 Aug. 2090 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $18.05 - 0.4 = 17.65$.

b. 5 „ $18.05 - 0.4 = 17.65$ CC.

$17.65 \times 2.8 = 49.42$ mG. Totaal 20.658 Gr. N.

Ac. Ur. bep. 200 CC. urine geven $142 + 3 = 145$ mG.

Totaal 1.515 Gr. Acid. Uricum.

25 Aug. 2085 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $19.3 - 0.4 = 18.9$ }
 b. 5 CC. $19.2 - 0.4 = 18.8$ } 18.85 CC.

$18.85 \times 2.8 = 52.78$ mG. Totaal 22.009 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC urine geven $144 + 2 = 146$ mG.

Totaal 1.522 Gr. Acid. Uricum.

26 „ 2065 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $19.2 - 0.4 = 18.8$ }
 b. 5 CC. $18.9 - 0.4 = 18.5$ } 18.65 CC.

$18.65 \times 2.8 = 52.22$ mG. Totaal 21.567 Gr. N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. urine geven $141 + 2 = 143$ mG.

Totaal 1.476 Gr. Acid. Uricum.

Résumé van Urineanalyse.

	CC.	Spec. Gew.	N.	Ac. Uric.
22 Aug.	1630	1017	17.571	1.288
23 „	1890	1015	18.575	1.219
24 „	2090	1015	20.658	1.515
25 „	2085	1015	22.009	1.522
26 „	2065	1016	21.567	1.476
	9760		100.380	7.020
Gemiddeld	1952	1015	20.076 Gr.	1.404 Gr.

Onderzoek der faeces van 22 tot 26 Aug.

Gewicht der faeces telkens direct na ontlasting 1407 Gr.

„ „ „ droog 183 „

Waterverlies langs den darm. . . . 1224 Gr.

N.-bep. a. 1.063 Gr. f. $17.4 - 0.4 = 17$. d. i. per Gr. 16 CC.

b. 1.125 „ „ $18.5 - 0.4 = 18.1$ d. i. „ „ 16.1 „

$16.05 \times 2.8 = 44.94$ mG. N. per Gr. faeces

d. i. in 183 Gr. faeces 8.224 Gr. N.

Vetbep. a. 5.700 Gr. faeces geven 1.748 Gr aetherextract

d. i. 30.66 %.

b. 6.480 Gr. faeces geven 1.943 Gr. aetherextract
d. i. 29.98 %.

Gemiddelde van *a* en *b* is 30.32 %.

Dus in 183 Gr. faeces zijn 55.49 Gram vet.

De dagelijksche waarden van eiwit- en calorieën-toevoer blijken dus in elke der perioden zeer gelijkmatig en ruim te zijn geweest. De stofwisselingsproeven in deze drie perioden hebben de volgende eindcijfers opgeleverd:

I. Van 5 tot 13 Aug.

N-balans.

Urine bevat . . .	214.076 Gr. N
Faeces bevatten . .	9.492 "
Uitgegaan . . .	223.568 Gr. N
Ingekomen . . .	168.480 "
Verlies . . .	55.088 Gr. N

Gemiddeld dagelijksch verlies 6.12 Gr. N, overeenkomende met 38.25 Gram eiwit. In deze 9-daagsche periode is het lichaamsgewicht van 56.1 KG. gedaald tot 54.5 KG.

Resorptie.

In het voedsel aanwezig	168.480 Gr. N
In de faeces	9.492 "
N-verlies langs den darm is dus 5.6 % van N in het voedsel.	
Het voedsel bevat . . .	951.8 Gr. vet
De faeces bevatten . . .	59.15 "
Vetverlies langs den darm is dus 6.2 %.	

De hoeveelheid toegevoerd water bedraagt 30.1 Liter; aanne-
mende dat in de 16400 gram urine ruim 700 G. vaste bestand-
deelen (volgens den regel van HAESER) bevat zijn, vinden wij
voor hoeveelheid water langs de nieren verwijderd 15700 gram.
Het verschil der vochtige en droge faeces bedroeg $\pm$ 900 gram,
zoodat voor longen en huid overblijven 13500 gram water. In
percenten uitgedrukt is dus de wateruitscheiding

langs de nieren	52.2 %
" den darm	3. %
door ademlucht en huid	47.8 %

II. Van 14 tot 21 Aug.

N-Balans.

Urine bevat . . .	158.703 Gr. N
Faeces bevatten . .	7.818 „
Uitgegaan	166.521 Gr. N
Ingekomen	148.653 „
Verlies	17.868 Gr. N
Dagelijksch verlies .	2.234 „
In eiwit uitgedrukt.	13.96 Gram.

Het lichaamsgewicht van den lijder was in deze 8-daagsche periode nauwlijks veranderd, nl. van 54.5 in 54.1 KG.

De in de faeces bevatte 7.818 Gr. N vertegenwoordigen 5.2 % van de in het voedsel toegevoerde hoeveelheid, terwijl van de 793.7 Gram vet, die genuttigd werden, 8.7 % in de faeces teruggevonden worden.

In de urine is verder volgens HAESER circa 570 Gram vaste stof aanwezig, dus ruim 12300 Gr. water, de faeces bevatten 825 Gr. water, zoodat van de 27500 Gr. ingekomen water 14400 Gr. door uitademingslucht en huid zijn verwijderd.

In percenten uitgedrukt:

Nieren	44.7 %
Darm	3. %
Longen en huid	52.3 %

III. Van 22 tot 26 Aug.

N-Balans.

Urine bevat . . .	100.380 Gr. N
Faeces bevatten . .	8.224 „
Uitgegaan	108.604 Gr. N
Ingekomen	90.358 „
Verlies	18.246 Gr. N
Dagelijksch verlies .	3.649 „
In grammen eiwit .	22.8 Gram.

Het lichaamsgewicht daalde van 54,1 tot 53 KG. De droge faeces wogen 183 Gr. en bevatten 8.224 Gram N en 55.49 Gram

vet, hetgeen voor verlies van N langs den darm 9.1 % van de toegevoerde hoeveelheid uitmaakt, voor vetverlies 10.4 %. De urine bevat circa 9550 Gr. water, de faeces bevatten ruim 1200 Gr., zoodat van de 16500 Gr. toegevoerd vocht 5750 Gr. overblijven voor longen en huid. In percenten uitgedrukt dus:

Nieren	57.9 %
Darm	7.3 %
Longen en huid	34.8 %

Nadat den 27^{sten} Augustus, des morgens 6 uur, aan C. S. 15 Gr. carbo vegetabilis was toegediend, eindigde daarmee de laatste stofwisselingsperiode; van 27 Aug. tot en met 5 Sept. zijn wij echter voortgegaan met eene nauwkeurige dagelijksche afgrenzing en verzameling van de urine en hebben wij daarvan telkens de hoeveelheid, het soortelijk gewicht, N-gehalte en acidum uricum bepaald. Het voedsel bestond uit: melk, rijst, suiker, biefstuk, boter en cacao en werd met dezelfde nauwkeurigheid als vroeger afgewogen, maar niet geanalyseerd; onderzoek der faeces bleef achterwege. Ofschoon men uit dergelijke gegevens slechts met waarschijnlijkheid, niet met zekerheid kan oordeelen over de vraag of het N-evenwicht gestoord is, zal men, daar de voedsel-speciaal N-toevoer vrij constant was en bovendien ongeveer bekend uit berekening, gróóte vermeerdering van eiwitverval ev. uit de N der urine alléén kunnen opmaken.

Wij laten hier dus volgen de berekende bestanddeelen van de afgewogen spijzen, en deelen eerst mede volgens welken maatstaf deze berekening heeft plaats gehad. Hierbij is voor een deel van König's tabellen gebruik gemaakt, voor een ander deel het gemiddelde genomen van voorafgaande eigene bepalingen.

%	N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.
Melk	0.5	3.1	4.2	88
Rijst	1.1	0.9	78.5	12
Suiker			100.—	
Mager biefstuk	3.3	1.—		75
Boter	0.1	86.—	0.5	12
Cacao	3.15	32.—	30.—	4.5

Daaruit berekend de volgende waarden:

27 Aug.	18.45	131.7	246.4	3160
28 „	18.45	123.1	246.4	3460

29, 30 en 31 <i>Aug.</i>	18.44	123.1	246.3	3400
1, 2 en 3 <i>Sept.</i>	19.57	134.6	282.1	3360
4 en 5 "	18.44	123.1	246.3	3160

Waarin aan calorieën ongeveer bevat zijn:

$$474 + 1162 + 1025 = 2661 \text{ Cal.}$$

Urineonderzoek.

27 *Aug.* 1950 CC.

$$\begin{array}{l} \text{N.-bep. } a. \text{ 5 CC. } 19.9 - 0.4 = 19.5 \\ \quad \quad \quad b. \text{ 5 CC. } 19.7 - 0.4 = 19.3 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} a. \\ b. \end{array}} \right\} 19.4 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ norm.}$$

$$19.4 \times 2.8 = 54.32 \text{ mG. Totaal 21.185 Gram N.}$$

28 *Aug.* 2120 CC.

$$\begin{array}{l} \text{N.-bep. } a. \text{ 5 CC } 18.45 - 0.4 = 18.05 \\ \quad \quad \quad b. \text{ 5 " } 18.40 - 0.4 = 18.0 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} a. \\ b. \end{array}} \right\} 18.05 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ n.}$$

$$18.05 \times 2.8 = 50.54 \text{ mG. Totaal 21.429 Gram N.}$$

29 *Aug.* 2045 CC.

$$\begin{array}{l} \text{N.-bep. } a. \text{ 5 CC. } 19.1 - 0.4 = 18.7 \\ \quad \quad \quad b. \text{ 5 CC. } 19.05 - 0.4 = 18.65 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} a. \\ b. \end{array}} \right\} 18.7 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ norm.}$$

$$18.7 \times 2.8 = 52.36 \text{ mG. Totaal 21.415 Gram N.}$$

Ac. Uric.-bep. 200 CC. geven $120 + 2 = 122 \text{ mG.}$
Totaal 1.247 Gram Acid. Uric.

30 *Aug.* 1990 CC.

$$\begin{array}{l} \text{N.-bep. } a. \text{ 5 CC. } 19.15 - 0.4 = 18.75 \\ \quad \quad \quad b. \text{ 5 CC. } 19.15 - 0.4 = 18.75 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} a. \\ b. \end{array}} \right\} 18.75 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ norm.}$$

$$18.75 \times 2.8 = 52.5 \text{ mG. Totaal 20.895 Gram N.}$$

Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven $129 + 3 = 132 \text{ mG.}$
Totaal 1.313 Gram Ac. Uric.

31 *Aug.* 2090 CC.

$$\text{N.-bep. 6 CC. } 20.95 - 0.4 = 20.55 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ norm.}$$

$$20.55 \times 2.8 = 57.54 \text{ mG. Totaal 20.043 Gram N.}$$

Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven 116 mG. Totaal 1.212 Gram Ac. Ur.

1 *Sept.* 2355 CC.

$$\begin{array}{l} \text{N.-bep. } a. \text{ 5 CC. } 17.65 - 0.4 = 17.25 \\ \quad \quad \quad b. \text{ 5 CC. } 17.75 - 0.4 = 17.35 \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} a. \\ b. \end{array}} \right\} 17.3 \text{ CC. } \frac{2}{10} \text{ norm.}$$

$$17.3 \times 2.8 = 48.44 \text{ mG. Totaal 22.815 Gram N.}$$

Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven 111.5 mG. Totaal 1.310 Gram Ac. Ur.

2 Sept. 2000 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $18.6 - 0.4 = 18.2$

b. 5 CC. $18.6 - 0.4 = 18.2$ CC. $\frac{2}{10}$ norm.

$18.2 \times 2.8 = 50.96$ mG. Totaal 20.384 Gram N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC geven 162 mG. Totaal 1.620 Gram Ac. Ur.

3 Sept. 1980 CC.

N.-bep. 5 CC. $16.85 - 0.4 = 16.45$ CC. $\frac{2}{10}$ norm.

$16.45 \times 2.8 = 46.06$ mG. Totaal 18.240 Gram N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven 124 mG. Totaal 1.228 Gram Ac. Uric.

4 Sept. 2125 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $15.85 - 0.4 = 15.45$ } 15.5 CC. $\frac{2}{10}$ norm.

b. 5 CC. $15.90 - 0.4 = 15.50$ }

$15.5 \times 2.8 = 43.4$ mG. Totaal 18.445 Gram N.

Ac. Ur.-bep. 200 CC. geven 130 mG. Totaal 1.381 Gram Ac. Ur.

5 Sept. 2490 CC.

N.-bep. 5 CC. $17 - 0.4 = 16.6$ CC. $\frac{2}{10}$ norm.

$16.6 \times 2.8 = 46.48$ mG. Totaal 23.147 Gram N.

200 CC. geven 152 mG. Totaal 1.893 Gram Ac. Uric.

Résumé van Urineanalyse.

	CC.	Spec. G.	N.	Acid Ur.
27 Aug.	1950	1016	21.185	
28 "	2120	1016	21.429	
29 "	2045	1017	21.415	1.247
30 "	1990	1017	20.895	1.313
31 "	2090	1016	20.043	1.212
1 Sept.	2355	1015	22.815	1.310
2 "	2000	1016	20.384	1.620
3 "	1980	1017	18.240	1.228
4 "	2125	1015	18.445	1.381
5 "	2490	1016	23.147	1.893

Tweede ziektegeval.

Een *tweede* geval van leukaemie, dat ik gelegenheid had waar te nemen, betreft een 19-jarig meisje, M. S., over wie het volgende hier zij medegedeeld.

Pat. is van gezonde familie, meent zelve in 1893 intermitteerende (?) koorts en te hebben gehad en klaagt sedert begin Juni '94 over

pijn in de linkerzij, vooral bij ademhaling, spoedige vermoeidheid en onregelmatige menses. Eetlust, ontlasting en mictie ongestoord. Soms heeft pat. last van hoofdpijn, oorsuizen, duizeligheid en sterretjes-zien. Nooit gezichtsstoornissen, oedemen of neusbloedingen. Geen lues of traumata.

Status praesens Juli 94.

Goed gebouwd, matig gevoed, bleek individu, zonder oedemen of lymphomen. Sternum gevoelig bij bekloppen; aan den thorax, in pulmonibus et corde verder geene afwijkingen. Lien vergroot, reikt tot 6 cM. onder den ribberand, hepar niet te voelen.

Bloed. Haemoglobinegehalte volgens v. FLEISCHL 60 %, erythrocyten per mM³. 4,069.000, leucocyten 238.000, verhouding dus als 17:1. In versehe bloedpraeparaten hebben de erythrocyten hun normalen vorm en kleur, rangschikken zich in geldrollen en varieeren in grootte tusschen 6 en 9,5 μ .; het meerendeel heeft eene grootte van $\pm 7.8 \mu$.

In de talrijke leucocyten is weinig van kernen waar te nemen, sommige zijn opgevuld met grove, sterk lichtbrekende korrels; hunne grootte is zeer verschillend. De kleinste soort, waaronder van 6.9 μ ., is slechts zeer gering in aantal; het meerendeel heeft eene grootte van $\pm 10.8 \mu$., vele bereiken bijna 12 μ ., sommige zelfs 14.7 μ . Uit de gekleurde droogpraeparaten blijkt, dat onder de leucocyten hoofdzakelijk twee soorten zijn te onderscheiden, nl. 1^o zoogenaamde polynucleaire of polymorphkernige, en 2^o meestal grootere cellen met groote, lompronde, zwakgekleurde kern. Van de typische, kleine lymphocyten komen er slechts zeer weinige voor en van kernhoudende erythrocyten kunnen slechts met moeite enkele exemplaren gevonden worden. Het protoplasma der leucocyten bevat meerendeels fijne neutrophile granulaties, maar ook acidophile granula worden in tamelijk groot aantal aangetroffen. In fundis oculorum geene karakteristieke afwijkingen. Visus 1. In Augustus neemt het volumen van de milt langzaam toe en klaagt pat. herhaaldelijk over pijn in de linkerzij; in corde worden systolische geruischen gehoord. Aantal der roode bloedlichaampjes 3.543.000, der witte 315.000, verhouding als 11:1. Na het gebruik van Liquor Fowleri in klimmende doses voelt pat. zich in September veel beter en is ook objectief eenige vooruitgang te bespeuren nl. Hg.-gehalte vlg. GOWERS 73 % (v. FLEISCHL 65 %); aantal roode bloedlichaampjes 4.500.000, witte 280.000, verhouding als 16:1. In de tweede helft van October gaat de toestand van pat. merkbaar achteruit; spoedige vermoeidheid en meer pijn in de zij zijn de voornaamste klachten. Het

Hg.-gehalte daalt tot 65 % (GOWERS), roode bloedlichaampjes 3.460.000, witte 400.000, verhouding 8,6 : 1. In het rechter en in mindere mate ook in het linker oog, blijkt een neuroretinitis met kleine haemorrhagieën te zijn ontstaan; niettegenstaande deze afwijkingen heeft patiente vollen visus en geene stoornissen van den kant harer oogen. De urine is zuur, helder, bevat geen albumine of glucose. De milt heeft met haar voorste pool de linea alba bereikt. Menses in den laatsten tijd onregelmatig, nooit epistaxis. In December febriciteert patiente en wordt de eetlust slecht, den 20^{sten} December begint eene 7-daagsche stofwisselingsproef.

Status praesens: Gelaat en zichtbare slijmvliezen bleek, geen oedemen of lymphomen, voedingstoestand matig, temperatuur niet verhoogd, pols 100, week, regularis, ademfrequentie 22 à 24. In pulmonibus geen afwijking, cordofheid niet vergroot, systolische geruischen aan punt en ostium pulmonale, jugulairgeruisch. Pijn bij kloppen op het sternum, niet bij kloppen op de wervels of andere beenderen. Buik een weinig opgezet, geen ascites. Milt reikt met haar stompe punt tot 5 cM. rechts van de mediaanlijn en 3 cM. beneden den umbilicus. Hepar niet palpabel. Eetlust tamelijk goed, ontlasting gebonden, geelbruin gekleurd. Urine wordt helder en zuur geloosd, geeft weldra een dik sediment van acidum uricum en uraten, bevat geen eiwit of suiker en geeft eene geringe indican-reactie. Pat. kucht nu en dan. Geeft niets op.

Bloed. Hg.-gehalte 55 % (GOWERS) aantal erythrocyten 3.100.000, aantal leucocyten 665.000, verhouding als 4.7 : 1. Uit het microscopisch onderzoek blijkt, dat de aanzienlijke toename van het leucocyten-aantal vergeleken bij vroeger hoofdzakelijk op vermeerdering der groote mononucleaire vormen berust, en dat het bloed meer kernhoudende roode bloedlichaampjes bevat dan in Juli '94. Gedurende de stofwisselingsproef blijft de eetlust vrij goed en is de ontlasting wat traag. Pat. heeft nu en dan wat pijn in de linkerzij en febriciteert voornamelijk de laatste dagen in geringe mate, waarbij zij betrekkelijk weinig zweet. Bij 38° is de pols 120, week, de respiratiefreq. 24. Des middags zit pat. enkele uren op, overigens geniet zij bedrust.

Aan het eind van de stofwisselingsproef, 27 Dec., is in den toestand der organen geene verandering gekomen, geene oedemen. Aantal roode bloedlichaampjes 2.836.000, aantal witte bloedlichaampjes 480.000, verhouding als 5.9 : 1. In de hierop volgende weken blijft pat. in geringe en wisselende mate febriciteeren, daalt het aantal erythrocyten tot 2.227.000, dat der leucocyten stijgt tot 891.000 (18 Januari) waarna pat. zonder eenige subjectieve stoornis vertrekt.

Onderzoek.

De stofwisselingsproef, waaraan M. S. gedurende 7 dagen, van 20 Dec. 's morgens 8 uur tot 27 Dec. 's morgens 8 uur, wordt onderworpen, is voorzoover het de afgrenzing, verzameling en het onderzoek van urine en faeces betreft, volkomen op dezelfde wijze ingericht als bij C.S. Het voedsel werd telkens des morgens nauwkeurig afgewogen; van de melk dagelijks het N.- en vet-gehalte bepaald, van de rijst, biefstuk, rookvleesch en beschuit enkele malen het N.-gehalte en van de boter het vetgehalte vastgesteld. De overige waarden zijn volgens de tabellen van KÖNIG berekend; dit geldt ook voor de cacao, waarvan slechts 12 Gr. per dag gebruikt werd.

Bij de N.-bepalingen werd getitreerd met $\frac{2}{10}$ normaal-oplossingen, zoodat elke CC. 2.8 mG. N. aanwees. De constante fout voor apparaat en bewerking, werd weder bepaald op 0.4 CC. en telkens van de gevondene waarde afgetrokken.

Melkonderzoek.

20 December. Spec. Gew. 1033. 1000 Gr. = 968 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $9.85 - 0.4 = 9.45$.

b. 5 CC. $9.55 - 0.4 = 9.15$.

$$9.3 \times 2.8 = 26.04 \times \frac{968}{5} = 0.5041 \% \text{ N.}$$

21 Dec. Spec. Gew. 1033. 1000 Gr. = 968 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $10.95 - 0.4 = 10.55$.

b. 5 CC. $10.75 - 0.4 = 10.35$.

$$10.45 \times 2.8 = 29.26 \times \frac{968}{5} = 0.5665 \% \text{ N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} draaiing 2.6 en 2.65, 2^{de} dr. 2.7 en 2.75 °.

Aangenomen 2.7 % vet.

22 Dec. Spec. Gew. 1033. 1000 Gr. = 968 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $9.65 - 0.4 = 9.25$.

b. 5 CC. $9.50 - 0.4 = 9.10$.

$$9.2 \times 2.8 = 25.76 \times \frac{968}{5} = 0.4987 \% \text{ N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.8 en 2.85, 2^{de} dr. 2.9 en 2.95 %.

Aangenomen 2.9 %.

23 *Dec.* Spec. Gew. 1033. 1000 Gr. = 968 CC.

N.-bep. 5 CC. $9.9 - 0.4 = 9.5$.

$$9.5 \times 2.8 \times \frac{968}{5} = 0.515 \% \text{ N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} dr. 3.2 en 3.3, 2^{de} dr. 3.3 en 3.4 %.

Aangenomen 3.35 % vet.

24 *Dec.* Spec. Gew. 1033. 1000 Gr. = 968 CC.

N.-bep. a. 5 CC. $9.8 - 0.4 = 9.4$.

b. 5 CC. $9.85 - 0.4 = 9.45$.

$$9.45 \times 2.8 \times \frac{968}{5} = 0.5123 \% \text{ N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} dr. 3.15 en 3.15, 2^{de} dr. 3.25 en 3.25.

Aangenomen 3.25 % vet.

25 *Dec.* N.-bep. verloren gegaan.

Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.75 en 2.75, 2^{de} dr. 2.85 en 2.9 %.

Aangenomen 2.85 % vet.

26 *Dec.* Spec. Gew. 1034. 1000 Gr. = 967 CC.

N.-bep. 5 CC. $9.7 - 0.4 = 9.3$.

$$9.3 \times 2.8 \times \frac{967}{5} = 0.5036 \% \text{ N.}$$

Vet-bep. 1^{ste} dr. 2.5 en 2.5, 2^{de} dr. 2.6 en 2.6 %.

Aangenomen 2.6 % vet.

Voor 25 *Dec.* wordt het gemiddelde der overige 6 dagen als N.-gehalte aangenomen, nl. 0.5167 %.

Voor 20 *Dec.* het gemiddelde van 6 vetbepalingen, nl. 2.94 % in rekening gebracht.

Verder volgens KÖNIG 4.2 % koolhydraat, 88 % aqua.

Rijst.

N.-bep. 1.745 Gram. $7.8 - 0.4 = 7.4$ CC.

$$7.4 \times 2.8 = 20.72 \text{ mG., d. i. } 1.187 \% \text{ N.}$$

Verder vet 0.9 %, koolhydraat 78.5 %, aqua 12 %.

Beschuit.

N.-bep. a. 1.162 Gram. $9.4 - 0.4 = 9.0$.

$$9 \times 2.8 = 25.2 \text{ mG., d. i. } 2.168 \%.$$

b. 1.492 Gram. $11.75 - 0.4 = 11.35$.

$$11.35 \times 2.8 = 31.78 \text{ mG., d. i. } 2.130 \%.$$

Gemiddelde van a en b 2.15 % N.

Verder volgens KÖNIG vet 3 %, koolhydraat 80 %, aqua 2 %.

Rookvleesch.

N.-bep. *a.* 1.340 Gram. 19.55 — 0.4 = 19.15.

$19.15 \times 2.8 = 53.62$ mG., d. i. 4.001 %.

b. 1.305 Gram. 19.7 — 0.4 = 19.3.

$19.3 \times 2.8 = 54.04$ mG., d. i. 4.140 %.

Gemiddeld van *a* en *b* 4.07 % N.

Verder volgens KÖNIG: vet 1 %, aqua 63 %.

Magere biefstuk.

N.-bep. 1.366 Gram. 18.5 — 0.4 = 18.1

$18.1 \times 2.8 = 50.68$ mG., d. i. 3.710 % N.

Verder volgens KÖNIG 1 % vet, 75 % aqua.

Boter.

Vet wordt bepaald op 80.3 %.

Verder aangenomen 0.1 % N., 0.5 % koolhydraat, 18 % aqua.

Cacao.

3.15 % N., 32 % vet, 30 % koolhydraat, 4.5 % aqua.

Samenstelling van het voedsel in Grammen.

20 December.		N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.
Melk	1000	5.041	29.4	42	880
Beschuit	71	1.527	2.1	56.8	2
Rookvleesch	43	1.750	0.5		27
Biefstuk	100	3.710	1.		75
Rijst	100	1.187	0.9	78.5	12
Boter	4	0.004	3.2		
Suiker	24			24.	
Cacao	12	0.378	3.8	3.6	
Water	200				200
		13.597	40.9	204.9	1016

Het voedsel der volgende dagen was:

21 Dec. 1000 melk, 111 beschuit, 60 rookvleesch, 60 rijst, 100 biefstuk, 50 boter, 24 suiker, 12 cacao en 400 water.

22 Dec. 1000 melk, 112 beschuit, 60 rookvleesch, 50 boter, 50 suiker, 12 cacao, 60 rijst, 100 biefstuk en 800 water.

23 Dec. 1000 melk, 115 beschuit, 60 rookvleesch, 50 boter, 50 suiker, 12 cacao, 60 rijst, 100 biefstuk en 800 water.

24 Dec. 1000 melk, 115 beschuit, 60 rookvleesch, 50 boter, 50 suiker, 12 cacao, 60 rijst, 100 biefstuk en 800 water.

25 *Dec.* 1000 melk, 114 beschuit, 60 rookvleesch, 50 boter, 50 suiker, 12 cacao, 60 rijst, 100 biefstuk en 600 water.

26 *Dec.* 1000 melk, 114 beschuit, 60 rookvleesch, 50 boter, 50 suiker, 60 rijst, 12 cacao, 100 biefstuk en 600 water.

Uit deze gegevens kunnen wij dus van het gebruikte voedsel de volgende tabel samenstellen:

	N.	Vet.	Koolhydraat.	Aqua.
20 December	13.597	40.9	204.9	1016
21 "	15.344	76.4	205.	1411
22 "	14.688	78.5	232.6	1799
23 "	14.915	83.1	235.	1799
24 "	14.888	80.9	235.	1799
25 "	14.910	78.5	234.2	1611
26 "	14.779	75.5	234.2	1611
Totaal	103.121	513.8	1580.9	11046
Dagelijks gemiddeld. .	14.731	73.4	225.8	1578
Aan calorieën. . . .	377	+ 683	+ 926	= 1986 Cal.

Urineonderzoek.

Door verwarming en toevoeging van een scheutje loog wordt de meestal sterke troebeling eerst opgelost.

20 *Dec.* 950 CC.

N.-bep. 5 CC. $23.7 - 0.4 = 23.3 \times 2.8 = 65.24$ mG.

$65.24 \times 190 = 12.396$ Gr. N.

200 CC. urine bevatten $214 + 2 = 216$ mG. Acid Uric.

21 *Dec.* 950 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $22.3 - 0.4 = 21.9$

b. 5 CC. $22.3 - 0.4 = 21.9$

$21.9 \times 2.8 \times 190 = 11.651$ gram N.

200 CC. urine bevatten $205 + 3.5 = 208.5$ mG. Acid. Uricum.

22 *Dec.* 1110 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $22.8 - 0.4 = 22.4$

b. 5 CC. $22.5 - 0.4 = 22.1$

$22.25 \times 2.8 \times 222 = 13.831$ Gr. N.

200 CC. urine bevatten $190 + 3 = 193$ mG. Acid. Uric.

23 *Dec.* 1050 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $24.95 - 0.4 = 24.55$

b. 5 CC. $25.1 - 0.4 = 24.7$

$24.65 \times 2.8 = 69.02 \times 210 = 14.494$ Gr. N.

200 CC. urine bevatten $208 + 2 = 210$ mG. Acid, Uric.

24 Dec. 1030 CC.

N.-bep. *a.* 5 CC. $24.15 - 0.4 = 23.75$

b. 5 CC. $24.2 - 0.4 = 23.8$

$23.8 \times 2.8 \times 206 = 13,728$ Gr. N.

200 CC. urine bevatten $176 + 2 = 178$ mG. Acid. Uric.

25 Dec. 880 CC.

N.-bep. 5 CC. $23.4 - 0.4 = 23$ CC.

$23 \times 2.8 \times 176 = 11.334$ Gr. N.

200 CC. urine bevatten $207 + 3 = 210$ mG. Acid. Uric.

26 Dec. 1045 CC.

N.-bep. 5 CC. $23.6 - 0.4 = 23.2$.

$23.2 \times 2.8 = 64.96 \times 209 = 13.577$

200 CC. urine bevatten $194 + 3 = 197$ mG. Acid. Uric.

Résumé van het urineonderzoek.

	CC.	Spec. Gew.	N.	Acid. Uric.
20 Dec.	950	1026	12.396	1.026
21 "	950	1026	11.651	0.990
22 "	1110	1025	13.831	1.071
23 "	1050	1026	14.494	1.092
24 "	1030	1025	13.728	0.917
25 "	880	1025	11.334	0.924
26 "	1045	1024	13.577	1.034
	7015 CC.		91.011 Gr.	7.054 Gr.
Gem. dagel.	1002 "	1025	13.002 "	1.008 "

Onderzoek der faeces.

Gedroogd op de vroeger beschrevene wijze wegen de faeces 180 Gr.

N.-bep. *a.* 1.427 Gr. faeces $29.15 - 0.4 = 28.75$

d. i. per Gr. faeces 20.1 CC.

b. 1.607 Gr. faeces $32.4 - 0.4 = 32$

d. i. per Gr. faeces 19.9 CC.

Gemiddeld van *a* en *b* 20 CC. $\times 2.8 = 56$ mG. N. of 5.6 %.

In 180 Gr. faeces dus 10,080 Gr. N.

Vetbep. *a.* 5.130 Gr. faeces geven 801 mG. aetherextract

d. i. 15.6 %.

b. 5.770 Gr. faeces geven 924 mG. aetherextract

d. i. 16 %.

Gemiddelde van *a* en *b* is 15.8 % aetherextract.

180 Gr. faeces bevatten dus 28.44 Gr. vet.

Uit het voorgaande blijkt, dat gedurende de 7daagsche periode de toevoer van voedsel, vooral wat de eiwitstoffen betreft, zeer gelijkmatig was en dat de calorieëntoevoer, hoewel niet overvloedig, toch zeer voldoende was nl. 35 Cal. per dag en KG.

N-Balans.

In het voedsel	103.121
----------------	---------

In de urine	91.011
-------------	--------

In de faeces	10.080
--------------	--------

Uitgegaan	101.091	101.091
-----------	---------	---------

N winst 2.030 Gram.

De stikstof, die met de faeces verloren is gegaan, vertegenwoordigt: 9.77 % van de N, die in het voedsel bevat was.

Die 28.44 Gram vet in de faeces gevonden bedragen 5.53 % van het toegevoerde quantum.

HOOFDSTUK II.

Resultaten betreffende stofwisseling en resorptie.

a. Stikstofwisseling.

Alvorens nu de resultaten van ons onderzoek te bespreken, zullen wij nagaan, wat over dit onderwerp in de litteratuur te vinden is.

Bijna alle oudere onderzoekingen, bij leukaemie verricht, zijn beperkt gebleven tot het bepalen van de hoeveelheid ureum, die in 24 uur door de nieren werd uitgescheiden. Alleen dán echter, wanneer hetzelfde verricht wordt bij een contrôle-persoon van gelijk lichaamsgewicht, en onder gelijk dieet staande, of liever wanneer tevens de in voedsel en faeces aanwezige hoeveelheid N wordt bepaald, heeft de ureumbepaling eenige waarde; bovendien moet een dergelijk onderzoek zich over meerdere opeenvolgende dagen uitstrekken.

Het is derhalve duidelijk, dat uit de volgende onderzoekingen geene conclusies omtrent de vraag, of bij leukaemie een abnorm verhoogd weefselverval plaats heeft, mogen worden getrokken. Eene der oudste publicaties is die van HUSS (8), wiens leukaemicus in 24 uur 24.8 Gram ureum uitscheidde; het onderzoek werd slechts eenmaal verricht, van het voedsel is niets vermeld. Dezelfde onvolkomenheid vindt men bij MOSLER (9) die in twee gevallen van leukaemie resp. 9.9 en 18.768 Gram ureum in de urine van 24 uur vindt.

OSCAR DONSELT (10) publiceert zijne urine-onderzoekingen, verricht bij eenen 19-jarigen leukaemicus, zonder van het voedsel

meer te vermelden, dan bijv. des middags krijgt pat. „zusammengekochtes Essen”; de hoeveelheid ureum bedroeg van 13.5 tot 32.2 Gram per 24 uur. Opgave van voedsel ontbreekt ook bij JACUBASCH (11) die in twee gevallen van leukaemie resp. 5.72 en 11.77 Gram ureum per dag vond, uit welke getallen men met waarschijnlijkheid tot verminderde N-uitvoer mag besluiten. Volgens onderzoek van K. B. HOFFMANN (12) bij een volwassen leukaemicus bedroeg de N in de urine van 13.93 tot 15.428 Gram per dag, waarbij opgemerkt wordt, dat de eetlust goed was en wel de aard van het voedsel, maar niet de samenstelling of hoeveelheid genoemd wordt. Ook in het geval van SALKOWSKI (13) vindt men geene vermelding van het gebruikte voedsel. Zijn leukaemicus was 30 jaren oud, verkeerde in het laatste stadium van zijn lijden, had onregelmatige koorts, toenemende oedemen en scheidde van 13.97 tot 35.37 Gram ureum per dag uit. Een dergelijk onderzoek (14) verrichtte hij bij eene 35jarige leukaemica, die gemiddeld 19 gram ureum per dag uitscheidde. In eene dissertatie van ERICH BARTEN (15) vinden wij het resultaat van ureumbepalingen bij een 5jarigen lijder aan lymphatische leukaemie, die weinig eetlust had. Ook in dit geval geven de gevondene waarden, nl. 9—16.4 Gram ureum, niet het recht tot eenige conclusie.

MOSLER (16) vond verder bij een volwassen leukaemicus 31—56 Gram ureum, SCHMUZIGER (17) bij eene 40jarige leukaemische vrouw 16.23 tot 31.8, bij een 11jarigen jongen van 8.57 tot 23.5 Gram ureum per dag.

C. GIRAUDEAU (18) bepaalt bij een man van 32 jaar de dagelijksche hoeveelheid ureum op 15 à 25 Gram, doch noemt het gebruikte voedsel niet. SCHURZ (19) vindt bij drie volwassen leukaemici, die „gemengde kost gebruiken” resp. 13.119, 8.698 en 14.541 Gram N.

Ook de mededeeling van P. F. RICHTER (20) betreffende N-uitscheiding bij lienale leukaemie, is wegens onvoldoende opgave van voedsel niet te gebruiken.

Uit al deze mededeelingen mag men slechts deze gevolgtrekking maken, dat in het geval van JACUBASCH waarschijnlijk vermindering van ureumuitvoer bestond, in het eerste geval van MOSLER

misschien vermindering, in het tweede waarschijnlijk vermeerdering.

De nu volgende onderzoeken zijn over 't algemeen van betere kwaliteit en worden daarom wat uitvoeriger medegedeeld. Zoo geeft bijv. een onderzoek van STADTHAGEN, (21) hoewel geene exacte stofwisselingsproef, toch recht tot eenig besluit. Een 33jarige leukaemicus in goeden voedingstoestand met sterke vergrooting van milt, lever en sommige lymphklieren, lichte oedemen en temperatuursverhoogingen en vijfmaal meer roode dan witte bloedlichaampjes, staat gedurende eenige dagen onder hetzelfde dieet als een gezonde, nagenoeg even zware man en scheidt dagelijks gemiddeld 30.66 Gram ureum uit, d. i. 1.1 Gram minder dan de gezonde. Hoewel de faeces niet onderzocht zijn, maakt dit onderzoek het toch waarschijnlijk, dat er gedurende eenige achtereenvolgende dagen geen pathologisch verval van eiwitstoffen heeft plaats gegrepen.

Eene volmaakt exacte stofwisselingsproef is verricht en beschreven door PETTENKOFER en VOIT (1), die in het bekende Münchener toestel een 40-jarigen aan lienale leukaemie lijdenden man gedurende 24 uur bestudeerden.

Door nauwkeurige analyse van voedsel, urine, faeces en ademlucht vonden P. en V. o. a. het volgende:

Er werd 2.17 Gram N meer opgenomen dan afgegeven. Het verschil van ingekomene, en uitgegane C was zeer gering, er werd eene normale hoeveelheid O opgenomen en verbruikt. Langs huid en longen werd meer dan normaal water afgegeven. De conclusie waartoe zij komen, n.l. dat bij den leukaemicus ongeveer N- en C-evenwicht bestaat, heeft echter, n.l. wat betreft N, slechts geringe waarde, omdat het geheele onderzoek zich slechts tot één dag bepaalt.

Evenmin mogen wij met zekerheid een besluit trekken uit het onderzoek van CHARLES BERRELL in 1868 beschreven (22), waaraan wij het volgende ontleenen: Patient is een zeer anaemische knaap van 17 jaar. De punt van de milt reikt tot rechts van den umbilicus en ook de lever is vergroot. In de laatste maand trad vergrooting der lymphklieren op, die bij de sectie overal sterk vergroot gevonden werden. Belangrijke vermeerdering van witte bloedlichaampjes. De urine werd enkele dagen

vóór den dood onderzocht; zij werd in iets minder dan normale hoeveelheid geloosd en bezat een hoog spec. gewicht, n.l. 1033.8. In 24 uur werden uitgescheiden 26.5 fluid ounces d.i. 751 Gr. bevattende 504.60 grains d.i. 32.7 Gr. ureum, terwijl 361.5 grains ureum uitgescheiden werden „in twenty-four hours by a lad of similar age and body-weight, the necessary allowance being made for rest and scanty diet.” Het onderzoek werd slechts éénmaal verricht en geeft daarom geen recht tot het nemen van een besluit omtrent het al of niet aanwezig zijn van N-evenwicht, en is in 't geheel niet geschikt eene dergelijke quæstie uit te maken daar patient zich in zijne allerlaatste levensdagen bevond.

OSCAR STIMMEL richtte zijn onderzoek (23) als volgt in: Bij een 41-jarigen leukaemicus met zwelling van lymphklieren en milt, werd gedurende 12 achtereenvolgende dagen het ureumgehalte van de urine volgens LIEBIG bepaald.

Het voedsel werd niet geanalyseerd, maar afgewogen en in dezelfde hoeveelheid verstrekt aan een hemiplegischen man, die lijdende was aan eene insufficiëntie van de mitraliskleppen in toestand van compensatie. Het resultaat was, dat de leukaemicus in 12 dagen veel minder ureum uitscheidde dan de contrôlepersoon. De reden hiervan zoekt S. in de aanwezigheid van diarrhoën en, hoewel hij de faeces in 't geheel niet onderzocht, meent hij uit het feit, dat andere onderzoekers, n.l. FLEISCHER en PENZOLDT, bij denzelfden leukaemicus later een hoog N-gehalte van de faeces vonden, en uit het feit, dat gedurende 2 dagen van de 12 het ureumgehalte van de urine zeer hoog was, n.l. 50 en 56 Gram, te mogen besluiten tot verhoogde N-uitscheiding bij leukaemie. Het is duidelijk, dat hij alleen dán tot een dergelijke conclusie gerechtigd zou zijn, wanneer hij zelf in de faeces der 12 dagen de hoeveelheid N had bepaald en vermeerderd gevonden.

Bij denzelfden leukaemicus bepaalden FLEISCHER en PENZOLDT (24) gedurende 11 achtereenvolgende dagen volgens de methode van LIEBIG het ureumgehalte van de urine, terwijl een enkele maal het N-gehalte van de urine bepaald werd door verhitten met natronkalk en opvangen van het destillaat in getitreerde H_2SO_4 . Op de laatste wijze werden ook N-bepalingen van de met alcohol

overgoten, daarna gedroogde en gepulveriseerde faeces gemaakt. Het voedsel werd niet geanalyseerd, maar in gelijke hoeveelheden tevens door een aan emphyseem lijdenden en een gezonden man genuttigd. Hoewel nu het voedsel wel wat grof afgemeten werd [bijv. 2 Wassersemmeln, 1 Becher Milch, 1 Wurst enz.], en de hoeveelheid uitgescheiden ureum bij alle 3 personen bijna volkomen dezelfde was, nl. bij den leukaemicus 43.92 Gram, bij den emphysematicus 44.00 en bij den gezonden 43.29 Gr. per dag, mag men uit het feit dat de leukaemicus van den 6^{den} dag af slechts de helft van het voedsel gebruikte en in zijne faeces dagelijks gemiddeld 2.9 Gram N, in die van den gezonden 1.318 Gram N verloren gingen, wel besluiten, dat de N-uitscheiding vermeerderd was. Gedurende het onderzoek had pat. eenige malen temperatuursverheffingen tot 38.2 en 38.3, éénmaal tot 38.6, de lever was vergroot voelbaar evenals de milt, er waren gezwollene lymphklieren en lichte oedemen circa malleolos. De medicatie bestond uit Jodoform, en als er diarrhoe was, opium met stijfselclysina. Pat. bevond zich in eene periode van achteruitgang van den algemeenen toestand. De verhouding der witte tot de roode bloedlichaampjes was als 115:100, terwijl de vermeerdering voornamelijk bij de groote vormen van leucocyten te vinden was.

Of het aantal roode en witte bloedlichaampjes gedurende de stofwisselingsperiode veranderde, wordt niet vermeld. Evenmin is eene vergelijking van temperatuur en grootte der dagelijkse N-uitscheiding mogelijk.

Hoewel FL. en P. er in 't geheel geen acht op slaan, dunkt het mij de moeite der vermelding waard, dat er een volkomen parallelisme bestaat tusschen diurese en quantiteit ureum, ten duidelijkste zichtbaar als men de dagelijkse waarden van beide graphisch voorstelt en nog eenvoudiger aan te toonen door het procentgehalte N van de urine te berekenen. Behalve éénmaal 0.94 % bedroeg dit van 0.81 tot 0.88 %.

Een tweede, door FL. en P. vermeld geval, betreft eene 35-jarige vrouw, die eene vermeerdering der leucocyten van 1 op 5 à 7 roode bloedlichaampjes vertoonde en bij wie de milt sterk, de lever en lymphklieren in mindere mate gezwollen waren.

Gedurende 8 achtereenvolgende dagen werd de hoeveelheid uitgescheiden ureum volgens LIEBIG bepaald en vergeleken met de hoeveelheden ureum van eene onder hetzelfde dieet staande hemiplegische, aphatische vrouw.

Verdere opgaven omtrent het voedsel ontbreken, faeces werden niet onderzocht. Het resultaat was dat de leukaemica gemiddeld 29.92 Gram ureum per dag, de hemiplegica gemiddeld 16.66 Gram uitscheidde. Deze laatste waarde is bijzonder klein voor een gezond volwassen mensch, zooals een contrôlepersoon toch dient te zijn en doet ons aarzelen uit dit onderzoek een besluit te trekken, te meer daar de waarde, bij de leukaemica gevonden, volstrekt niet hoog is.

Eene uitvoeriger bespreking verdient een in 1888 gepubliceerd onderzoek (25) van G. STICKER, verricht bij een 25jarigen man, die het beeld der lienale leukaemie vertoonde. Gedurende 8 maanden werd bijna dagelijks de hoeveelheid uitgescheiden ureum volgens LIEBIG-PFLÜGER bepaald. Voedsel en faeces werden niet onderzocht en daar de eetlust zeer wisselend was, kon de toevoer van voedsel niet gelijkmatig zijn.

In het algemeen was de ureumuitscheiding grooter dan men onder normale omstandigheden bij een dergelijk dieet zou verwachten, hetgeen S. tweemaal telkens gedurende 7 dagen trachtte te bewijzen door hetzelfde dieet aan een gezond mensch te geven, waarbij de gemiddelde dagelijksche ureumhoeveelheid in de eerste periode bij den leukaemicus 42.55, bij den gezonde 25.38 Gr. bedroeg, in de tweede periode 29.17 resp. 23.08 Gram.

In de eerste periode was de hoogste temperatuur 37.9° , de defaecatie normaal en bestonden er oedemen aan de voeten en aan den rug, welke oedemen waarschijnlijk nog toenamen, daar het lichaamsgewicht van pat. niettegenstaande de groote eiwit-verliezen toenam. Dat bij eene dergelijke vochtretentie de waarde, die men aan de cijfers mag hechten, vermindert, is duidelijk, maar aan de conclusie, dat er meer ureumuitscheiding was dan normaal, doet dit geen afbreuk. In de tweede periode febriceerde pat. tot 38.7° , was de defaecatie 3-maal daags brijachtig, waren er lichte oedemen en veranderde het lichaamsgewicht weinig.

De hoeveelheid ureum was gemiddeld 6 Gram meer dan bij den gezonde, hetgeen vooral daarom volgens St. vermeerderd weefselverval bewijst, omdat uit het geringe NaCl-gehalte van de urine tot eene slechte resorptie van het voedsel mag worden besloten.

Of de faeces werkelijk abnorm veel N bevatten, werd echter niet onderzocht, en of de resorptie van eiwitstoffen en zouten steeds parallel gaat, staat niet vast; zoodat het slechts waarschijnlijk, niet zeker is, dat de leukaemicus ook in deze periode verhoogde stikstofwisseling had.

Uit de vergelijking van ureumwaarden met het aantal leucocyten blijkt, dat stijging van beide vaak samengaat en dat de grootste waarden worden bereikt in perioden van toenemende kachexie. Tot een duidelijk samengaan van temperatuurstijging met vermeerderde ureumuitscheiding kan uit de bijgevoegde tabellen niet worden besloten. Het is waarschijnlijk onduidelijk doordat de voedselopname gedurende de tijden van meer verhoogde lichaamstemperatuur gering was. De grootste waarde van ureum in 24 uur bedroeg 73.7 Gram en is volgens St. te beschouwen als gevolg van aanzienlijke neusbloedingen in de voorafgaande dagen en ging gepaard met zeer ruime diurese, terwijl over 't algemeen van een samengaan van grootte van diurese en hoeveelheid ureum weinig te bespeuren valt.

Hoe belangrijk dit onderzoek ook is, het geeft geen antwoord op de vraag, of er bij leukaemie perioden van stikstofevenwicht kunnen voorkomen.

RICHARD MAY publiceert in 1892 (26) een onderzoek, bij een 33-jarigen leukaemicus verricht, voornamelijk om de grootte van resorptie der spijsen na te gaan (zie beneden).

Pat. gebruikt gedurende 3 dagen uitsluitend melk, waarvan de samenstelling onderzocht wordt, nl. het verdampingsresidu, aschgehalte, N en vet, terwijl volgens KÖNIG 4.2 % koolhydraat wordt aangenomen.

Van de door toediening van kool zorgvuldig afgegrensde faeces bepaalt hij water-, asch-, N- en vet-gehalte, terwijl in de urine volgens KJELDAHL de hoeveelheid uitgescheidene N wordt bepaald, zoodat hij de volgende balans kan maken:

N-urine	52.91
N-faeces	2.95
Uitgaven . .	55.86
N-voedsel	53.09
N.-deficit . .	2.77 Gram

waaruit blijkt dat in 3 dagen een weinig N verloren ging. Groote waarde is echter aan deze proef niet te hechten, daar 1° de proef slechts 3 dagen duurde, 2° de dagelijksche hoeveelheid toegevoerd N zeer inconstant was. Bij eene tweede proef met uitsluitende vleeschvoeding mislukte de afgrenzing der faeces door opgetreden darmbloeding; daar echter de hoeveelheid N in voedsel en urine bepaald was, laten we ook deze waarden hier volgen:

Datum.	Voedsel.		Urine.	
	N	Calorieën.	N	
21 <i>Mei</i>	11.6	1838	14.92	} uitsluitend melk.
22 "	18.7	2182	16.25	
23 "	21.9	2513	18.32	
24 "	12.4	1445	18.34	
25 "	25.5	1887	25.11	} uitsluitend vleesch.
26 "	16.5	1215	22.52	
27 "	14.7	1078	21.35	

Opmerking verdient, dat den 25^{sten} eene hevige neusbloeding optrad en dat pat. van 21 tot 27 Mei afebriel was. Ofschoon door ontbreken van nauwkeurige waarden van N der faeces geen N-balans voor de 3 laatste dagen gemaakt kon worden, blijkt toch uit vergelijking van N-voedsel met N-urine, dat er vrij veel N verloren ging. De waarde, die men hieraan in dit geval mag hechten, wordt verminderd door de omstandigheid, dat de caloriciëntoevoer onvoldoende was, nl. tot minder dan 20 per KG. daalde en de N-toevoer ook nu weer een zeer ongelijkmatige was.

Verder geeft MAY een lijst van gedurende eene maand dagelijks langs de nieren uitgescheidene hoeveelheden N, terwijl de volgens tabellen van RENK berekende, niet onderzochte N-waarde van het voedsel daarmee vergeleken wordt. Daaruit blijkt als waarschijnlijk, dat in eene koortsvrije periode, en vooral

dán, als vele calorieën in den vorm van vet worden toegevoerd meestal minder N door de urine uitgescheiden wordt, dan ingevoerd. In eene latere periode, waarin koorts, oedemen en bloedingen van tandvleesch, neus en darm optreden, blijft de N-waarde der urine nog beneden die van het voedsel, zoolang de voedseltoevoer een ruime is, maar gaat haar overtreffen, als door slechten eetlust slechts weinig N en calorieën aangevoerd kunnen worden.

Patient vertoonde sterke miltzwelling, sternaalpijn. Geen lymphomen. 't Bloed bevatte 2.500.000 roode, 600.000 witte bloedlichaampjes, voornamelijk polynucleaire en „Markzellen” en het geval werd lienal-myelogene vorm van leukaemie genoemd.

WILH. SPIRIG (27) verricht gedurende 3 dagen een nauwkeurig onderzoek van voedsel, urine en faeces bij een 46-jarigen leukaemicus over wien hij o. a. 't volgende mededeelt: sterke miltzwelling, geringe zwelling van lies- en oksel-klieren, pijn bij druk op het sternum, vergrooting van de lever, ascites, koorts en oedemen. 1.700.000 roode, 137.500 witte bloedlichaampjes dus 12:1. Van de witte zijn 90 % mononucleair en geven een beeld als bij lymphatische leukaemie. Geen myelogene elementen. Weldra verdwijnen de oedemen; lichaamsgewicht en algemeene toestand gaan vooruit en ten tijde van de stofwisselingsproef bevat het bloed 4.000.000 roode en 53.000 witte bloedlichaampjes per mM^3 . Het resultaat van het onderzoek is het volgende wat betreft N.

Voedsel	46.225
Faeces	5.612
Geresorbeerd	40.613
Urine	28.055
N-winst	12.558 Gr.

Ofschoon de duur van het onderzoek wat kort is, vooral daar van het dieet der voorafgaande dagen niets vermeld wordt, kan toch de gevondene waarde als volkomen betrouwbaar worden beschouwd, daar de proef verder aan alle eischen, als gelijkmatigheid van N- en calorieën-toevoer enz. voldoet, en het ook uit het geringe verschil der dagelijksche N-waarden van de urine

waarschijnlijk wordt dat in de voorafgaande dagen ongeveer evenveel eiwit in het voedsel bevat was.

Ook von Noorden (2) bericht van een onderzoek bij myelogene leukaemie, waaruit bleek, dat in sommige perioden het weefselverval ophoudt en minder N wordt uitgescheiden dan ingevoerd.

In alle vier, bij C. S. bestudeerde tijdperken, ging eene, soms aanmerkelijke hoeveelheid N verloren, en daalde het lichaamsgewicht voortdurend; waar dit in de sterkste mate plaats vond, was ook het N-verlies het grootst. Alvorens nu tot eene pathologische eiwitontleding te besluiten, dient men na te gaan of de N- en calorieën-toevoer een geschikte is geweest. Zooals bekend is, heeft het gezonde, volwassen organisme de neiging om zich steeds in N-evenwicht te houden, d. w. z. evenveel N langs nieren en darm uit te scheiden als in het voedsel wordt ingevoerd. Er bestaat daarbij echter eene benedengrens; wanneer nl. het voedsel minder dan 0.6 Gr. eiwit, dus minder dan 0.1 Gr. N. per KG. lichaamsgewicht bevat, wordt door de urine meer uitgescheiden. Eene bovengrens voor den N-toevoer is niet met zekerheid vastgesteld en ligt in elk geval zéér hoog.

Het gemakkelijkst en het snelst wordt N-evenwicht verkregen bij gemiddelde waarden bijv. 0.24 Gr. N per KG. lichaamsgewicht; bij lagere waarden duurt het langer voordat de evenwichtstoestand bereikt is. Bij C. S. is de hoeveelheid N zeer ruim genomen nl. eerst 0.25, later 0.33 Gr. per KG.

Om de mogelijkheid te vermijden, dat het organisme bij te geringen calorieëntoevoer het tekort door vermeerderd verval van orgaaneiwit zou aanvullen, is eene vrij groote hoeveelheid calorieën toegevoerd, nl. 45.8 à 48.4 Cal. per KG., hetgeen bij absolute rust veel genoemd mag worden, ook wanneer men nog de vermindering in rekening brengt, die deze getallen door vetverlies langs den darm ondergaan. Dat door te grooten calorieëntoevoer eiwit gespaard is geworden, behoeven wij echter niet te vreezen, daar dit eerst bij aanzienlijke en vooral plotselinge vermeerdering van calorieën optreedt en bij voortduren der vermeerdering weldra ophoudt.

Bij M. S. was het gemiddeld aantal Cal. per dag en KG. 35,

de gemiddelde dagelijksche N-toevoer bedroeg 14.73 Gr., d. i. 0.258 Gr. per KG. lichaamsgewicht. De calorieëntoevoer is hier betrekkelijk gering, zoodat reeds geringe N-verliezen zich duidelijk zouden hebben getoond. Nu wij eene winst van 2 Gr. in 7 dagen hebben gevonden, mogen wij dus tot $\pm$ N-evenwicht besluiten bij M. S., terwijl wij een ontwijfelbaar pathologisch weefselverval bij C. S. mogen constateeren.

Zijn er nu momenten te vinden, die in duidelijken samenhang staan met dit verval van weefselbestanddeelen?

Het verschijnsel, dat in de eerste plaats dient besproken te worden, is de *koorts*.

Bij C. S. wisselden koortsvrije tijden af met perioden van onregelmatig inter- of re-mitteerende niet zeer hooge koorts. Ter vergelijking van temperatuur en N-verlies hebben wij in bijlage A eene graphische voorstelling van morgen- en avond-temperaturen vereenigd met eene curve, die verkregen is uit de volgende waarden: $N\text{-urine} + N\text{-faeces} - N\text{-voedsel} = N\text{-verlies}$.

De waarden N-voedsel zijn dagelijks verschillend, maar niet in zoodanige mate, dat eene dagelijksche berekening van het N-verlies ongeoorloofd zou zijn. De vergelijking leert, dat 30 Juni en 1 Juli N-verlies plaats heeft bij volkomen normale temperatuur. Deze conclusie mag worden getrokken, omdat reeds den 29^{sten} Juni, bij wijze van proef, hetzelfde dieet verstrekt was. Den 2^{den} Juli is er bij temperatuurstijging N-evenwicht, daarna stijgt echter ook de N-curve, terwijl de koorts blijft, om nog toe te nemen, als de temperatuur reeds daalt. Als maximum van N-verlies wordt den 8^{sten} Juli 3.183 Gr. bereikt.

In de periode van 5 tot 26 Aug. merken wij op, dat den 7^{den} Aug. bij lichte temperatuursverhooging nauwelijks N-verlies plaats heeft (0.583 Gr.) en dat daarna de N-curve gaat stijgen tot 11 Aug., op welken dag een verlies van 11.654 Gr. N. wordt geleden [$N\text{-urine} + N\text{-faeces} = 29.84$ Gr. overeenkomende met 63.9 Gram ureum]. De temperatuurstijging bereikt ook op 11 Aug haar maximum, maar is eerst twee dagen na het grooter worden der N-verliezen begonnen. Van 11 tot 20 Aug. dalen beide lijnen vrij regelmatig; den 20^{sten} is het N-verlies minimaal (0.242 Gr.) de temperatuur nog een weinig verhoogd; 21 en 22

Aug. toonen weer duidelijk vermeerderde afgifte van N. bij normale temperaturen; daarna stijgen weer beide curven.

De lichaamstemperatuur van M. S. was van 20 tot 27 December herhaaldelijk verhoogd.

	<i>Temperatuur.</i>		<i>N-verlies.</i>
	laagste.	hoogste.	in Grammen.
20 Dec.	36.7	37.6° C.	0.289
21 "	36.5	37.7	— 2.253
22 "	36.2	37.7	0.583
23 "	36.4	37.6	1.019
24 "	36.5	37.4	0.280
25 "	36.7	38.1	— 2.136
26 "	36.4	38.2	0.235

De toestand van N-evenwicht, waarin pat. verkeert, wordt dus ook bij verhooging der avondtemperatuur niet verbroken. Uit de observatie van deze twee gevallen van leukaemie is ons dus gebleken dat N-verval kan plaats grijpen, zoowel in febriele als in afebriele perioden en uit het feit, dat bij M. S. gedurende 7 dagen herhaaldelijk temperatuursverhooging voorkomt, zonder dat er vermeerderde N-uitscheiding optreedt, blijkt, dat temperatuursverhooging qua talis geen verval van weefseleiwit ten gevolge heeft. Het aantal calorieën, dat gemiddeld dagelijks toegevoerd werd, was niet zóó groot, dat daardoor eiwit gespaard zou zijn en een verhoogd verval gemaskeerd, op welk punt zeer moet worden gelet, aangezien door proeven van HIRSCHFELD (28) gebleken is, dat bij febriciteerende phthisici zelfs N-winst verkregen kon worden door zeer ruimen toevoer van voedsel: 40 à 50 Cal. per KG. De observatie bij M. S. komt overeen met het resultaat van experimenten. C. F. A. KOCH (29) vond als gevolg van kunstmatige verhooging zijner lichaamstemperatuur tot 39.6°, door het verblijf in een heet bad, eene geringe vermindering, in elk geval geene vermeerdering van de ureum-uitscheiding, en kwam tot hetzelfde resultaat bij zijn proeven met konijnen. Ook SIMANOWSKY (30) kon bij een hond door kunstmatige verwarming geene ontwijfelbare vermeerdering van N- noch van CO₂-uitscheiding tot stand brengen. Uit dit alles volgt, dat wij geen

reden hebben de vermeerderde N-uitscheiding, waar deze bij C. S. samengaat met verhoogde temperatuur, als een gevolg van deze laatste te beschouwen, te meer daar zij soms aan de temperatuursverhooging voorafgaat. Maar is vermeerderde eiwitontleding wellicht oorzaak van die temperatuursverhooging? Dat zij in elk geval niet de eenige oorzaak kan zijn, blijkt weer uit het onderzoek bij M. S., waar zij ontbreekt bij aanwezigheid van koorts.

De oorzaken en het wezen der koorts zijn nog verre van opgehelderd. TRAUBE meende in verminderde afgifte van warmte, vooral in het stadium frigoris, eene voldoende reden voor de temperatuursverheffing te vinden en ook bleek uit proeven van J. ROSENTHAL (31) dat de grootte der warmte-retentie daartoe soms volkomen voldoende was. Dat deze verklaring echter niet altijd opgaat, bewezen de proeven van LIEBERMEISTER, die bovendien het directe bewijs van vermeerderde productie in dat geval leverden. Al nemen wij nu vermeerderde warmteproductie door het organisme aan, over de oorzaken ervan heerscht nog geen eenstemmigheid. ZUNTZ en FINKLER en anderen vonden, dat gedurende koorts eene verhoogde opname van O plaats heeft en eene evenredige vermeerdering van CO_2 -afgifte, zoodat men eene verhoogde stofwisseling heeft aangenomen, waarbij het oxydatieproces een hoofdrol speelt en de bron is der meerdere warmte en die zich verder uit door grootere uitscheiding van ureum. Er zijn echter proefnemingen bekend, die ons beletten dit resultaat te generaliseeren, in de eerste plaats die van HENRIJEAN (32) die bij konijnen virulente bacteriën-kulturen inspoot, waardoor temperatuursverhooging optrad. Deze ging echter niet vergezeld van vermeerderde O-opname, integendeel soms van verminderd O-verbruik, zoodat hij als oorzaak voor het tot stand komen der febrile temperatuursverhooging eene verandering van de chemische wisselwerkingen in het organisme aannam, die niet op verhooging van oxydatie berustte. Uit de physiologie is bovendien bekend, dat het bloed na doorstrooming van sommige organen, als nier en speekselklier, wel warmer maar niet O-armer is geworden. Van belang zijn ook de resultaten van WERTHEIM (33), die bij febriciteerende menschen zoowel ver-

minderung van opgenomen O vond als van uitgeademde CO₂. Ook omtrent de uitscheiding van ureum bij koorts zijn de uitkomsten zeer uiteenlopend, sommigen vonden vermeerdering, anderen het tegendeel. En dat ook bij leukaemie vermeerderde eiwitontleding achterwege kan blijven, blijkt ten duidelijkste uit onze observatie bij M. S. en met groote waarschijnlijkheid uit het geval van STADTHAGEN. Al deze feiten pleiten ten eerste voor de meening, dat er geen éénheid bestaat in het wezen van de koorts, dat nu eens door verhooging van het oxydatieproces, dan weer door andere chemische wisselwerkingen eene vermeerderde warmteproductie wordt teweeggebracht, ja dat soms zelfs uit verminderde afgifte het rijzen der inwendige lichaamstemperatuur mag worden verklaard.

In de tweede plaats letten wij op den *toestand van het bloed*. Ziehier eenige cijfers:

CS.	Erythrocyten.	Leucocyten.	Verhouding.	Haemoglobine.
18 Juni . . .	2.847.000	175.000	16.0 : 1	60 %
29 Juni . . .	3.370.000	192.000	17.0 : 1	60 %
22 Juli . . .	3.047.000	171.000	17.7 : 1	55 %
4 Aug. . . .	3.200.000	344.000	9.3 : 1	
24 „ . . .	1.620.000	295.000	5.4 : 1	40 %
4 Sept. . . .	1.200.000	400.000	3.0 : 1	
13 „ . . .	872.000	290.000	3.0 : 1	22 %
18 „ . . .	974.000	300.000	3.2 : 1	

Wij zien hieruit, dat gedurende de eerste stofwisselingsproef het aantal roode en witte bloedlichaampjes waarschijnlijk vrij constant was, evenals het Hg-gehalte. In de tweede periode, nl. van 5 tot 26 Augustus, veranderde het leucocytenaantal weinig, maar is eene sterke vermindering van chromocyten en haemoglobine op te merken.

In tegenstelling met STICKER, die in zijn geval de vermeerderde N-uitscheiding vooral zag samengaan met toenemen van het leucocytenaantal, kunnen wij noch bij C. S., noch bij M. S., wier geringe bloedsveranderingen gedurende de stofwisselingsproef in de hist. morbi zijn medegedeeld, een dergelijken invloed bespeuren, maar constateeren wij een snelle verminde-

ring van bloedkleurstof en roode bloedlichaampjes gedurende de periode van sterkst N-verval. Dat deze feiten in oorzakelijk verband met elkander kunnen staan, wordt ook waarschijnlijk gemaakt door eene mededeeling van R. KOLISCH en K. v. STEJSKAL (34), die bij eenen lijder aan anaemia gravise pseudoleukaemia in 4 dagen eene vermindering der erythrocyten van 2.200.000 op 800.000 waarnamen, waarbij de gezamenlijke urine van vier dagen 87.6 gram N bevatte. Daar met het voedsel slechts 22.9 gram N was ingevoerd, de urine niet volkomen kon worden opgevangen en het N-verlies door de faeces niet eens in rekening werd gebracht, schijnt het niet te gewaagd de vermeerderde N-uitscheiding met de bloed-phthise in samenhang te brengen. In ons geval mogen wij bovendien niet vergeten, dat de vermindering der Hg-houdende elementen voor een deel het gevolg is van nu en dan optredende neusbloedingen, zoodat ook de vraag moet worden besproken of bloedonttrekkingen vermeerderde ureumuitscheiding kunnen teweegbrengen. In zijne bekende proeven op honden vond BAUER (35) na 350 à 400 CC. bloed te hebben afgetapt, eene ureum-vermeerdering van 36 tot 43 Gr. (van te voren was de hoeveelheid ureum constant) en bij inanitie na eene dergelijke aderlating van 6 tot 11 Gr. VON NOORDEN (2) vond na hevige maagbloedingen zonder voedseltoevoer eene N-uitscheiding van 6 à 8 Gr. en zag daarin BAUER's resultaten bij den mensch niet bevestigd.

In het reeds vermelde geval van R. MAY stijgt na eene hevige epistaxis de N-uitvoer door de urine van 18.34 tot 25.11 Gram, maar wordt de beoordeling dezer waarden onmogelijk gemaakt door den bijzonder ongelijkmatigen voedseltoevoer.

Zooals reeds vermeld is op pag. 59, vindt ook STICKER zijne grootste ureumwaarde, nadat de vorige dagen hevige neusbloedingen hadden plaats gehad.

In ons geval (C. S.) is het zeer opmerkelijk, dat twee perioden van verhoogd N-verval telkens onmiddellijk worden voorafgegaan, nl. 7 en 23 Aug., door aanzienlijke epistaxis, terwijl geringe neusbloedingen zich in de N-curve niet kenbaar maken. Hoewel niet bewezen, houden wij het voor waarschijnlijk, dat bloedverlies weefselverval ten gevolge heeft, terwijl wij voorloop-

pig in het midden laten of daarbij het bloed zelf in sterkere mate dan de andere weefsels aan het verval deelneemt.

Wat de *afwijkingen der organen* betreft, beginnen wij met te zeggen, dat wij geen stofwisselingsproeven beschreven hebben gevonden in exquisiete gevallen van lymphatische leukaemie. Zooals wij reeds vermeld hebben, mogen wij uit het geval, dat E. BARTEN lymphatische leukaemie noemde [grootte lymphomen, waarvan één abscedeerde, geringe miltzwelling, volgens schatting 1 wit op 30 roode bloedlichaampjes] wegens ontbreken van dieetopgave geene conclusie trekken. SPIRIG zegt, dat het bloed van zijn leukaemicus het beeld van lymphatische leukaemie geeft, terwijl uit de mededeeling, dat lymphklieren slechts weinig, milt daarentegen zeer sterk gezwollen is, volgt, dat het geen zuiver geval van lymphatische leukaemie is. Ons geval van M. S. is een zuiver geval van lienale leukaemie, bij C. S. zijn in den beginne minimale klierzwellingen, die gedurende de eerste helft der maand Augustus den indruk maken iets grooter te worden, maar eerst in het laatst van Augustus in sterkere mate toenemen. Tijdens de stofwisselingsproeven kwam in de grootte van de milt geene verandering, zoodat orgaanveranderingen bij de beoordeeling der stofwisseling buiten beschouwing kunnen worden gelaten. Hoogstens zou de geringe toename in grootte van de lever bij C. S. gedurende de maand Augustus reden kunnen geven om te vragen, of buiten functie stellen van leverweefsel misschien verminderde ureunvorming ten gevolge heeft. Ofschoon het mogelijk is, dat dit plaats heeft, zal daardoor toch alleen de onderlinge verhouding van ureum en andere N-houdende urinebestanddeelen veranderen en de totale hoeveelheid N niet geïncfluenceerd worden. Wij behoeven er dus geen rekening mee te houden en zelfs voor STICKER had de vraag van weinig belang behoeven te zijn, daar ook met de door hem gebruikte LIEBIG-PFLÜGERSche methode niet het ureumgehalte, maar de totale hoeveelheid stikstof in de urine wordt bepaald.

Invloed van medicamenten. Van 30 Juni tot 10 Juli en van 10 tot 20 Augustus werd resp. 1.5 en 2 Gr. bicarb. natricus

aan C. S. toegediend. Daar nu volgens CONRAD CLAR (36) toediening van 8 Gr. bicarbon. natricus aan een mensch in N-evenwicht, eene nauwlijks merkbare vermeerdering van N in de urine teweeg brengt en ook G. JAWEIN (37) weinig invloed van dit medicament op de N-omzetting kon bespeuren, mogen wij onze kleine giften bicarbonas natricus, die ook de aciditeit van de urine niet merkbaar influenceerden, wel buiten beschouwing laten.

Van 3 tot 10 Augustus wordt dagelijks 1 Gram hydrochl chinine gebruikt. Volgens proeven van VON NOORDEN en ZUNTZ (38) verminderde bij normale personen door toediening van chinine de N-uitscheiding in geringe mate. Personen, die zich in N-evenwicht bevonden, gebruikten op 4 achtereenvolgende dagen resp. 0.5 — 0.7 — 1.1 — 1.4 Gr. chinine, waardoor eene geringe vermindering van N-uitscheiding optrad, die 2 à 3 dagen langer aanhield, dan de chininetoediening, zoodat in een geval 10.1, in een ander 5.5 gram N in 6 à 7 dagen gespaard werd. Op resorptie en oxydatie van N.-vrije stoffen kon geen invloed worden waargenomen, zoodat v. N. en Z. tot het besluit komen, dat chinine op de functie van het protoplasma invloed uitoefent.

Proeven van BAUER en KÜNSTLE (39) over den invloed van anti-pyretica bij typhuslijders toonden na toediening van 2 Gr. chinine temperatuursverlaging en geringe vermeerdering van de N-uitscheiding. Daar het voedsel niet geanalyseerd was, de toevoer van N niet geheel constant en de gevondene vermeerdering betrekkelijk gering, zullen wij om de grootere exactheid de proeven van VON NOORDEN en ZUNTZ als juist aannemen: bij C.S. zou dus het dagelijksch N-verlies van 3 tot 10 Aug. zonder de toediening van chinine iets grooter geweest kunnen zijn, maar de groote verschillen in dagelijkschen N-uitvoer bij gelijke doses chinine, en vooral de sterke regelmatige stijging in de N-curve, beginnende 8 Aug., toonen, dat het N-verval beheerscht wordt door invloeden, bij welke die van 1 Gr. chinine in 't niet verzinkt.

Wij kunnen echter naar aanleiding van die curve eene andere opmerking maken; wanneer nl. de lagere temperatuur op 8 en 9 Aug. als een gevolg mag worden beschouwd van de chinine, dan mogen wij waarlijk haar nut betwijfelen als wij tegelijker-

tijd eene zoo sterke vermeerdering van eiwitverval waarnemen.

Van 21 tot 26 Aug. is 2 Gr. chloret. amm. en 25 mG. codeïne per dag gegeven. Daar ammoniumzouten van sterke minerale zuren waarschijnlijk onveranderd uitgescheiden worden, moeten de N-verliezen in Bijlage A met 0.52 Gr. N verminderd worden. Een verdere invloed van deze medicamenten, op de stofwisseling, of van het julapium, dat van 20—27 December aan M. S. werd verstrekt, is niet te verwachten.

Wanneer wij een blik slaan op de curven in Bijlage B, dan blijkt dat *diurese* en hoeveelheid N in de urine in grove trekken dezelfde variaties vertoonen. Daar nu sinds lang is uitgemaakt, dat plotseling sterk vermeerderde toevoer van vocht slechts eene voorbijgaande verhooging der N-uitscheiding teweeg kan brengen, berustend op betere uitspoeling der weefsels, en in ons geval bij C. S. een voortdurend ruim en bijna constant gebruik van vocht plaats had, kan de verhoogde N-uitvoer geen gevolg daarvan zijn. Eerder zou men kunnen vragen of niet omgekeerd de verhoogde diurese een gevolg is van meer N-uitscheiding; hiermee zijn nl. proeven van PESCHEL in overeenstemming, die bij zichzelf het quantum urine zag dalen en rijzen met den eiwitrijkdom van zijn voedsel.

Het is verder opmerkelijk, dat bij eene nagenoeg constante hoeveelheid vocht in het voedsel de diurese juist de grootste hoogte bereikt tijdens de hoogste koorts. Zoo bedraagt het water, langs de nieren uitgescheiden den 7^{den} en 8^{sten} Aug. ongeveer 40 %, den 11^{den} Aug. bijna 70 % van de toegevoerde vochtmassa. Zulks was hier bij de verhoogde temperatuur mogelijk, daar er geene noemenswaardige vermeerdering van zweetvorming of respiratiefrequentie optrad, welke omstandigheden bij acute febrile ziekten gewoonlijk juist vermindering der diurese tot stand brengen.

Van de andere gevallen van leukaemie toonen die van FLEISCHER en PENZOLDT en van JACOB eveneens parallelismus tusschen stikstofuitscheiding en diurese. Bij M. S. waren zoowel N-waarden als diurese nagenoeg constant.

Over de resultaten van het urine-onderzoek van 27 Aug. tot

5 Sept. nog het volgende: Daar de dagelijksche hoeveelheid N in de urine op twee uitzonderingen na steeds meer dan 20 Gr. bedroeg, terwijl de spijsen volgens berekening ongeveer 18 à 19 Gr. N bevatten, mag men, als voor de faeces ruim 1 Gr. N in rekening wordt gebracht, met groote waarschijnlijkheid een N-verlies van enkele grammen per dag aannemen. De calorieëntoevoer was ruim 2700, d. i. ongeveer 49 per K.G. lichaamsgewicht, dus overvloedig. Uit de curven, Bijlage B, zien wij, dat ook nu diurese en N-uitscheiding vrij wel parallel zijn, en vergelijking met het lijstje op pag. 66 leert, dat ook nu haemoglobinegehalte en erythrocytenaantal zich in eene periode van achteruitgang bevinden, maar dat het leucocytenaantal van 295.000 op 400.000 steeg. Neusbloedingen kwamen in dit tijdperk niet voor, lymphomen begonnen echter meer op den voorgrond te treden, de lever nam toe in grootte en er kwamen lichte oedemen circa malleolos. Den 26^{sten} Aug. had pat. koorts met hoogste temperatuur 38.8°. Van af den 27^{sten} Aug. daalt de temperatuur onder toediening van 3 Gr. salicylas natricus per dag. Nadat den 3^{den} September dit middel is weggelaten, stijgt de temperatuur den 5^{den} Sept. tot 38.4°. Den 6^{den} Sept. daalt de temperatuur weer na toediening van het middel, en stijgt den 14^{den} Sept. weer, nadat den 13^{den} de medicatie gestaakt is. De temperatuurverlagende invloed van salicylas natricus is dus onmiskenbaar. Slaan wij echter tevens een blik op de N-curve, dan blijkt ons, dat niettegenstaande de verlaging van temperatuur de N-uitscheiding hoog blijft en dat ook hier weer de onafhankelijkheid van eiwitverval en temperatuursverhoging bevestigd wordt.

Uit het voorgaande volgt, dat op de vraag, die wij in de inleiding stelden, of bij leukaemie constant eene veranderde werkzaamheid van het celprotoplasma is waar te nemen, neen moet worden geantwoord. Er kunnen bij leukaemie perioden voorkomen, waarin het N-evenwicht bewaard blijft; wij vinden dit in het geval van STADTHAGEN en in ons geval M. S., die beide met aanzienlijke bloedsveranderingen gepaard gingen.

Daarentegen zal men dikwijls bij leukaemie tijden aantreffen,

waarin eene vermeerderde eiwitontleding duidelijk aangetoond kan worden, lichaamsgewicht en krachten afnemen; dan ook is koorts een dikwijls optredend verschijnsel, hoewel volstrekt niet constant, evenmin als omgekeerd het optreden van koorts aanleiding behoeft te geven tot het verbreken van den N-evenwichtstoestand. Ook van schommelingen in het leucocytenaantal is geen onbetwistbare invloed op het verval der eiwitstoffen waar te nemen. Een frappant feit is echter het samengaan van weefselverval met snelle vermindering van de haemoglobinehoudende elementen van het bloed, zoodat wij geneigd zijn een oorzakelijk verband tusschen deze verschijnselen aan te nemen. Niettemin is eene zelfs vrij aanmerkelijke anaemie qua talis geen reden om pathologische verhoudingen der stikstofwisseling te verwachten, daar het bloed, dat evenals alle organen onder normale omstandigheden veel minder dan zijn maximum presteert, zich aan de relatief verhoogde eischen kan accommodeeren. Neemt de anaemie echter te snel toe of bereikt zij een zeer hoogen graad, dan schiet de reservekracht te kort, de weefsels worden onvoldoende gevoed, ontvangen minder terug dan zij afgeven, de N-balans verliest haar evenwicht. Dat dit niet uitsluitend een gevolg is van verval van het bloedweefsel zelf, zooals men uit het door KOLISCH en v. STEJSKAL medegedeelde geval van bloedphthise geneigd zou zijn te besluiten, blijkt uit de gevolgen der experimenteele bloedonttrekkingen. Ofschoon nu aan andere momenten hun invloed op het verloop der leukaemie volstrekt niet is te onzeggen, moet men toch meer dan aan koorts en leucocyten-vermeerdering eene bijzondere beteekenis hechten aan de vermindering van het haemoglobine en waar deze, hetzij met, hetzij zonder uitwendige bloedingen, snel tot stand komt, is zij te beschouwen als een symptoom, beslissend voor den gang van zaken.

b. Resorptie van het voedsel.

Met het oog op de groote rol, die volgens de onderzoekingen van HOFMEISTER de leucocyten spelen bij de resorptie, het vervoer en de verdere omzetting van het voedsel, speciaal van de eiwitten, is het van zeer veel belang in gevallen van leukaemie de resorptie na te gaan. In de literatuur heb ik slechts 4 gevallen gevonden, waarbij een daarop gericht onderzoek heeft plaats gehad.

In het reeds vermelde geval van PETTENKOFER en VOIT (1), dat zich slechts over 24 uur uitstreckte, kwamen zij tot het resultaat dat 18.4 % N en 6.8 % vet van het voedsel niet geresorbeerd werden. Dit voedsel bestond uit: Fleisch 142.1, Eiweiss 52.1, Brod 450.0, Milch 500.0, Bier 1025.0, Schmalz 70.0, Butter 30.0, Stärke 70.0, Zucker 17.0, Salz 4.7, Wasser 294.5.

In het geval van FLEISCHER en PENZOLDT (24) werd de hoeveelheid N der faeces bepaald en vergeleken met die van een contrôle-persoon, die gedurende de eerste 5 dagen hetzelfde dieet had, terwijl de laatste 5 dagen de leukaemicus slechts de helft daarvan nuttigde. Toch gingen bij den leukaemicus in 10 dagen 29 Gr., bij den gezonde 13.18 Gram N met de faeces verloren, zoodat men tot eene minder goede resorptie der eiwitstoffen in dit geval mag besluiten, hetgeen door F. en P. aan de bestaande diarrhoeën werd toegeschreven. Het voedsel bestond uit: 3 Becher Milch, 2 Milchwecke, 2 Wassersemmeln, 1 Wurst, 2 Suppe, 100 Gram Fleisch, Gemüse, 1 Becher Kaffee, 1 Glas Bier, 125 Gr. Braten, $\frac{1}{2}$ Laib Schwarzbrot. Daar het voedsel niet geanalyseerd was, kan men geen juist cijfer voor de resorptie vaststellen, terwijl men bovendien over de wijze van afgrenzing der faeces in het onzekere wordt gelaten. Het vetgehalte der faeces werd niet bepaald.

Een uitstekend onderzoek naar het resorptie-vermogen bij leukaemie is dat van RICHARD MAY (26). Hij vond dat een leukaemicus bij uitsluitend melkdieet gedurende 3 dagen van de ingevoerde N slechts 5.54 %, van het vet 5.52 % door de faeces verloor. In dit geval waren de faeces gebonden, evenals bij den leukaemicus,

wiens resorptie-vermogen door W. SPIRIG werd nagegaan (27). Deze vond bij gemengde kost, bestaande uit brood (500 Gr.), boter, kaas, worst, vleesch, koffie, soep, bier en selterswater, eene niet geresorbeerde rest in de faeces ten bedrage van 12.1 % van de N en 10 % van het vet.

Niet geresorbeerde	% N:	% vet:
VOIT en PETTENKOFER	18.4	6.8
FLEISCHER en PENZOLDT	17.?	
MAY	5.54	5.52
SPIRIG	12.1	10.
C. S. 30 Juni—10 Juli	9.07	5.53
„ 5—13 Aug.	5.6	6.2
„ 14—21 „	5.2	8.7
„ 22—26 „	9.1	10.4
M. S. 20—26 Dec.	9.77	5.53

Wanneer men nu bovenstaande lijst beschouwt, waarin alle mij bekende onderzoekingen bijeen geplaatst zijn, dan treft ons een vrij groot verschil in de N-waarden, maar vergelijken we deze met gelijksoortige waarden bij gezonde volwassene menschen gevonden, dan zijn zelfs de hoogste niet met zekerheid pathologisch te noemen. Bijv. vond RUBNER bij gezonde mannen en uitsluitend melkdiet een verlies van N door de faeces ten bedrage van 6.5 tot 12.0 % van het voedsel, terwijl het vetverlies 3.3 tot 7.1 % bedroeg. FR. MÜLLER vond bij melkdiet 4.8 à 5.9 % N-verlies en 6.9 à 7.2 % vetverlies. PRAUSNITZ bij melkdiet 8.58 % N-verlies en 5.05 % vetverlies. Bij uitsluitend gebruik van fijn wittebrood geeft RUBNER waarden als 21.3 % N-verlies en 24.7 % vetverlies. Bij zuiver plantaardig voedsel van allerlei soort vond Voit 41 % N-verlies en 30 % vetverlies, waarbij de hooge relatieve vetwaarde voor een groot deel te verklaren is uit de kleine absolute waarde van vettoevoer. VON NOORDEN vond bij een gezond meisje, dat melk (1 L.), vleesch, boter, brood en ei gebruikte 8.98 % N-verlies, 5.2 % vetverlies. Bij gebruik van vleesch, brood en spek vond RUBNER 12.1 % N. en 17.4 % vetverlies¹⁾.

Bovendien is niet alleen gebleken, dat groote individueele

¹⁾ Bovenstaande getallen heb ik ontleend aan het leerboek van VON NOORDEN.

verschillen kunnen voorkomen, maar ook bij dezelfde persoon kunnen op verschillende tijden zeer verschillende waarden bij hetzelfde dieet gevonden worden. In het geval van FLEISCHER-PENZOLDT is de invloed eener compliceerende, de resorptie bemoeilijkende darmaandoening niet uit te sluiten, daar er hardnekkige diarrhoeën, nu en dan van darmbloedingen vergezeld, bestonden. In het geval van SPIRIG hadden hevige diarrhoeën bestaan, maar deze waren ten tijde van het onderzoek verdwenen. Daar, zooals wij gezien hebben, bij gebruik van brood hooge waarden voor N- en vetverlies worden verkregen, en in de gevallen van VOIT en PETTENKOFER en SPIRIG groote hoeveelheden brood gegeven zijn, zijn de hooge N-waarden waarschijnlijk daaruit te verklaren, en ook in het geval van FLEISCHER en PENZOLDT, die hun lijder Wassersemmeln, Gemüse en Schwarzbrod gaven, zal de groote N-waarde grootendeels wel daarvan het gevolg zijn. Te meer daar volgens onderzoekingen van v. HÖSSLIN gebleken is, dat de resorptie der eiwitstoffen bij eene ziekte, die van diarrhoe en koorts vergezeld gaat, nl. febris typhoidea, weinig veranderd is en men dus geen recht heeft eene slechte resorptie op rekening van diarrhoe of koorts te stellen.

De waarde, door MAY bij uitsluitend melkdiët gevonden, lag zelfs beneden die, welke PRAUSNITZ bij gezonden vond. De cijfers in onze gevallen gevonden, liggen geheel binnen de normale grenzen en dat bij hetzelfde dieet deze waarden niet telkens dezelfde zijn, behoeft volgens bovenstaande geene bevreemding te wekken.

Het vetvervlies door de faeces was meestal gering. In het geval van SPIRIG was het iets grooter dan men bij gezonde personen die zoo gevoed worden, vindt. In ons geval (C. S.) stijgt het niet geresorbeerde percentgehalte vet regelmatig, terwijl de drie laatste waarden bij volkomen dezelfde voeding worden verkregen. Deze voeding, bestaande uit melk 3400, rijst 100 en suiker 50, zou naar alle waarschijnlijkheid, wat het vetgehalte betreft, bij een gezond individu voor een grooter deel geresorbeerd zijn. Daar namelijk de resorptie der vetten volgens proeven van RUBNER niet merkbaar geïnfluenceerd wordt door toe-

voeging van minder gemakkelijk resorbeerbare spijsen, mogen op het genoemde dieet wel de resorptiewaarden van melkdieet worden toegepast. Deze bedragen volgens RUBNER, MÜLLER en PRAUSNITZ van 3.3 tot 7.2 %, zoodat 10.4 % in ons geval als ongetwijfeld te hoog moet worden aangezien.

Dat koorts geene verklaring geeft voor slechte vetresorptie, blijkt uit de proeven van von HÖSSLIN en bovendien gaat de regelmatige vermindering der resorptie in ons geval volstrekt niet samen met een stijging der temperatuur. Er zijn twee momenten, die hier in verband gebracht kunnen worden met de toenemende stoornis in de vetresorptie, nl. toenemende anaemie en vergrooting van de lever, gepaard gaande met een evenredige vermindering van hare functie, voor zoover deze de galafscheiding betreft. Wij meenen den invloed van de lever op de vetresorptie in casu wel buiten rekening te mogen laten. Eene geringe toename van hare grootte is eerst in de laatste dagen van de stofwisselingsperiode bij C. S. waarschijnlijk, nl. bij diepe inspiratie is de rand even te voelen, hetgeen vroeger niet gelukt was. Van andere symptomen van leverlijden was niets te vinden, en dat ook bij sterk vergrootte lever de vetresorptie niet behoeft te lijden, bewijst het geval van MAY.

Het komt ons derhalve niet te gewaagd voor de toenemende stoornissen in de vetresorptie in verband te brengen met de in dezelfde mate toenemende vermindering van roode bloedlichaampjes.

De cijfers spreken hier voor zich.

	Vetverlies in %	Erythroc.	Leucoc.	Hg.
C. S. I.	5.33	3.370.000	192.000	60 %.
II.	6.2	3.200.000	344.000	
III.	8.7			
IV.	10.4	1.620.000	295.000	40 „
M. S.	5.53	3.000.000	660.000	60 „

Voegen wij hieraan nog het geval van MAY toe:

5.52	2.665.000	1.105.000	40 à 45 %.
------	-----------	-----------	------------

dan zien wij, dat gedurende perioden van Hg-verlies de vetresorptie lijdt, maar dat het verminderd zijn van Hg of erythrocyten zelfs in sterke mate, zooals in 't geval van MAY, geen reden is om minder goede resorptie te verwachten en blijkt ook, dat de

leucocyten-vermeerdering geen invloed uitoefent op de vetresorptie, in elk geval noch in de absolute grootte der getallen, noch in de schommelingen van het leucocytenaantal samenhang is te bespeuren met de grootte der vetresorptie.

Eene slechte vetresorptie is ook waargenomen bij andere anaemieën nl. pernicieuse anaemie en ook in enkele gevallen van chlorose. Dit en het feit, dat zij bij leukaemie in 't geheel niet constant is, wijzen er op, dat men niet de leucocytentoeename, maar de haemoglobinevermindering als oorzaak van de slechte vetresorptie heeft te beschouwen.

Men stelle zich voor eene onvoldoende functie van het darm-epitheel onder invloed van de anaemie, waarbij de resorptie der vetten het eerst lijdt, misschien omdat deze voor een groot deel in den vorm van kleine korreltjes, dus onopgelost, de eiwitstoffen daarentegen in opgelosten vorm worden opgenomen.

HOOFDSTUK III.

Over Acidum Uricum en andere excretieproducten.

Sinds tientallen van jaren hebben vele onderzoekers zich bezig gehouden met quantitative piszuurbepalingen in de urine van gezonden en zieken, en al spoedig, nadat men het ziektebeeld der leukaemie had leeren kennen, bleek, dat men daarbij soms bijzonder hooge waarden voor de dagelijks uitgescheidene hoeveelheden kon vinden. Zoo vond HUSS in het reeds vermelde geval (8) in 24 uur 4.392 gram acidum uricum uitgescheiden, BARTELS eene waarde van 4.2 in denzelfden tijd, maar ook zijn in de litteratuur gevallen aan te treffen, waarin slechts zeer weinig piszuur gevonden werd, bijv. vermeldt JACUBASCH (11) dat hij in één geval 0.309 Gr., in een ander van 0.211 tot 0.573 Gr. per dag vond; MOSLER (9) geeft eene waarde van 0.469 Gr. in 24 uur. Al deze bepalingen, waaraan men gemakkelijk nog vele andere zou kunnen toevoegen, zijn verricht door toevoeging van zoutzuur aan de urine en wegen van de na geruimen tijd uitgescheidene kristallen van piszuur (methode van HEINTZ). Daar nu later gebleken is, dat volgens deze methode slechts een gedeelte van het piszuur zich afzette, de grootte van dit deel zeer inconstant was en niet van te voren berekend kon worden, zoo hebben de kleinste getallen geene waarde, doch mag men uit de oude onderzoekingen wel besluiten, dat bij leukaemie soms zéér veel en meestal eene meer dan normale hoeveelheid piszuur wordt afgescheiden.

Uit de urine, waaruit door toevoeging van HCl zich kristallen van piszuur hadden afgezet, kon SALKOWSKI de rest van het

piszuur praecipiteeren door middel van eene ammoniakale zilveroplossing.

Uit deze waarneming is de LUDWIG-SALKOWSKI'sche methode ontstaan, zooals zij pag. 28 reeds is beschreven, en die volkomen betrouwbaar is gebleken. Ook andere goede methoden, o. a. die van FOKKER, stellen ons tegenwoordig in staat de piszuuruitscheiding nauwkeurig na te gaan. Onder die nieuwere bepalingen nu bij leukaemie mist men de subnormale waarden van vroeger, vindt men meestal vermeerdering, maar soms ook waarden, zooals zij onder normale omstandigheden aangetroffen kunnen worden. Ziehier de voornaamste waarbij ook onze uitkomsten gevoegd zijn:

SALKOWSKI (14)	0.646—2.085	gemiddeld	1.11.
SCHURZ (19)	1.493.		
	0.681.		
	1.790.		
STADTHAGEN (21)	1.3—2.06.		
RICHTER (20)	—1.42		
JACOB (40)	0.8—1.		
C. S. 5—13 Aug.	0.766—1.984	gemiddeld	1.392.
14—21	" 1.104—1.422	"	1.262.
22—26	" 1.219—1.522	"	1.404.
M. S. 20—26 Dec.	0.917—1.071	"	1.008.

Hierbij valt op te merken, dat de dagelijksche waarden in het geval van SALKOWSKI zeer uiteenloopen en dat namelijk de hoeveelheden van twee elkaar onmiddellijk volgende dagen soms zeer verschillen; bovendien was de primitieve methode van SALKOWSKI niet geheel zonder fouten. De laagste waarde die SCHURZ vond, n.l. 0.681, kan ook bij gezonden voorkomen, maar betrof hier een patient van 48 K.G. lichaamsgewicht, dus beneden 't gemiddelde. Het is niet steeds gemakkelijk te zeggen, wanneer men eene waarde voor piszuurafscheiding gevonden pathologisch mag noemen. RANKE nam als gemiddeld cijfer van vele bepalingen bij gezonde personen van middelbaar lichaamsgewicht aan: 0.648 Gram per 24 uur. POTT vond als gemiddelde bij 5 gezonde personen: 0.665 Gr. ALLEYNE COOK (41) geeft als gemiddelde waarde bij gezonden 0.71 Gr. Door YVON en BERLIOZ (42) wordt als gemiddelde van

vele bepalingen van BÉCLARD, BOUCHARD en hen zelve 0.596 Gr. bij mannen, 0.566 bij vrouwen aangenomen. Men heeft echter later gevonden dat de waarden bij gezonden reeds zeer kunnen uiteenloopen, al naar gelang der voeding; nl. grooter worden bij toenemend gebruik van eiwitstoffen, vooral dierlijke, en dat bovendien bij volkomen gelijk gevoede personen van hetzelfde lichaamsgewicht aanzienlijke individuele verschillen blijken te bestaan.

Zoo schommelt volgens opgave van VON NOORDEN (2) bij gezonde mannen en gemiddelde eiwitvoeding de hoeveelheid uitgescheiden acid. uricum tusschen 0.4 en 1 en kan zij bij zeer ruim gebruik van eiwit daarboven stijgen; 0.9 behoort echter onder gewone omstandigheden reeds tot de zeer hooge.

Wij mogen dus uit de voorafgaande cijfers besluiten, dat bij leukaemie de piszuurwaarden steeds tot de hooge behooren en soms eene aanmerkelijke vermeerdering ondergaan. Onze beide gevallen vooral geven hiervan eene vertrouwbare bevestiging; daar de piszuurbepalingen gedurende geruimen tijd achtereen zijn verricht. Bij M. S. bleken de dagelijksche waarden slechts zeer kleine verschillen te vertoonen: van de nog al sterk uiteenloopende waarden bij C. S. is in Bijlage B eene graphische voorstelling gemaakt, die ons in staat stelt de schommelingen in dagelijksche uitscheiding gemakkelijk te vergelijken met temperatuur, diurese en N-uitscheiding. Deze vergelijking leert ons het volgende: Ofschoon niet steeds een gelijktijdig stijgen van de piszuurwaarde en de lichaamstemperatuur waar te nemen valt, zoo is toch een samengaan van beide curven in grove trekken zeer duidelijk: b. v. is er eene stijging, die in beide op 11 Aug. haar maximum bereikt, om daarna gelijkmatig te dalen; verder ziet men den 23^{sten} Aug. en volgende dagen en later weer op 5 September gelijktijdig stijgende lijnen. Volgens onderzoek van velen weten wij, dat bij acute febriele ziekten eene epicritische piszuurvermeerdering meestal voorkomt, terwijl verandering der uitscheiding tijdens de temperatuursverhooging minder duidelijk is en in elk geval verre achterstaat bij de epicritische. Ons geval toont een stijgen tijdens de temperatuursverheffingen, maar kan toch niet als een volkomen bevredigend antwoord

worden beschouwd op de vraag of temperatuursverhooging piszuurvermeerdering met zich brengt, daar men in dit geval zoowel temperatuursverhooging zonder piszuurvermeerdering, als omgekeerd kan waarnemen; ook bij M. S. hebben de temperatuursverheffingen gedurende de laatste dagen van het onderzoek geen merkbaren invloed op de piszuurwaarden. Opmerkelijk is verder, dat gééne verandering in hoeveelheid van langs de nieren uitgescheiden N zonder invloed blijft op de piszuur-curve. Steeds is eene gelijksoortige verandering in beide curven waar te nemen, vooral ook daar, waar de lichaamstemperatuur ons in den steek laat. Herhaaldelijk echter duurt de verandering in de piszuur-curve langer of komt zij later dan in de N-curve en dit is dan ook een van de redenen, waarom het verhoudingsgetal tusschen piszuur en N niet zeer constant is. Men heeft sinds langen tijd getracht een dergelijk verhoudingsgetal voor gezonden vast te stellen, maar ten slotte ingezien, dat het niet bestaat en zoowel bij verschillende personen, als bij dezelfde op verschillende tijden onder gelijke omstandigheden aanzienlijke wisselingen kan vertoonen. Toch zou dit verhoudingsgetal bij leukaemie steeds klein zijn.

Wij hebben de verhouding berekend tusschen N van de urine en N, bevat in de dagelijksche hoeveelheid piszuur, en gevonden, dat dit getal bij C. S. gewoonlijk schommelt tusschen 40 en 50, maar als uiterste waarden 36.6 en 89.3 bereikt; bij M. S. ligt het getal steeds tusschen 35.3 en 44.8, dus betrekkelijk laag. In de schommelingen van dit cijfer bij C. S. is bovendien niet de minste regelmaat te bespeuren, zoodat wij wel tot gelijksoortige, maar niet tot evenredige veranderingen van N en piszuur kunnen besluiten. Daar verder ook de diurese in grove trekken stijgt en daalt met de piszuurwaarden, kan men vragen of de vermeerdering misschien daarop berust. Inderdaad heeft men gemeend, dat een dergelijke invloed bestond, maar proeven van B. SCHÖNDORFF (43) toonen duidelijk, dat er niet de minste vermeerdering van piszuur door watertoevoer teweeg gebracht wordt.

Een dergelijk parallelismus tusschen diurese, N en piszuur als wij gevonden hebben, vermeldt ook JACOB en komt ook voor in het door SALKOWSKI beschreven onderzoek. Eveneens wijzen

RICHTER's cijfers op eene gelijktijdige vermeerdering van stikstof en piszuur gedurende eene koortsperiode.

Van de voeding is in casu geen samenhang met de schommelingen der piszuur-curve aan te nemen, daar deze vooral wat het N-gehalte betrof zeer constant was. Ten overvloede is aan een gezonde hetzelfde dieet gedurende 4 achtereenvolgende dagen gegeven en gebleken, dat deze daarbij eene merkwaardig constante piszuuruitscheiding had, nl. 544, 550, 540 en 549 mG. in 24 uur. Evenmin kan men aan de toediening van medicamenten invloed toekennen, daar slechts kleine, dagelijks even groote, giften van bicarbonus natricus, mur. chinic. of mur. ammon. werden gegeven. Chinine zou een geringe vermindering van piszuuruitscheiding tot stand kunnen brengen; alkaliën hebben volgens sommigen een vermeerderenden, volgens anderen een verminderenden en volgens weer anderen geen invloed op de hoeveelheid acid. uricum. Dergelijke resultaten geven ons wel het recht, deze kleine giften hier buiten rekening te laten. De bloedsveranderingen, voornamelijk die in het leucocyten-aantal, toonen geene zoodanige schommelingen, dat daaruit iets kan worden besloten omtrent de beteekenis der leucocyten voor de piszuuruitscheiding (zie pag. 85); hetzelfde kan in dit geval worden gezegd van merkbare veranderingen in den toestand der organen gedurende den tijd van het onderzoek. Onze beide gevallen hebben met alle, waarbij de piszuuruitscheiding nagegaan is, gemeen, dat zij het symptomenbeeld der lienale leukaemie vertoonen. Voor zoover ons bekend is, zijn geene piszuurbepalingen beschreven bij zuivere gevallen van lymphatische leukaemie.

Men heeft dan ook langen tijd de milt aangezien als voorname leverancier van acidum uricum, hetgeen vrij onwaarschijnlijk geworden is, sinds STADTHAGEN e. a. bij pseudoleukaemische en andere milttumoren geene vermeerdering in de urine vonden en zoowel in leukaemische milten als in niet-leukaemische menschen en runder-milten een volkomen ontbreken van acid. uricum constateerden. MOSLER's bewering, dat de vermeerderde piszuuruitscheiding alleen dan voorkomt als er dyspnoe is, is gelogenstraft door vele gevallen, waarin de dyspnoe ontbrak. Ook bij M. S. en C. S. (behalve in de laatste dagen) was noch objectief, noch

subjectief dyspnoe te bespeuren. Toen VOIT en PETTENKOFER aangetoond hadden, dat bij leukaemie een zeer voldoende hoeveelheid O opgenomen en verbruikt werd in een geval, waarin het piszuur vermeerderd was, viel ook de theorie van BARTELS, die in onvolkomen oxydatie van stofwisselingsproducten de reden der vermeerdering zocht.

In de laatste jaren heeft de meening, dat piszuurvermeerdering een gevolg is van de vermeerdering der leucocyten qua talis, theorie door HORBACZEWSKI (59) opgesteld, vele aanhangers gevonden. Zij berust op de volgende feiten: Splitsing van nucleïne kan [volgens KOSSEL] xanthine-basen doen ontstaan. Acid. uricum is een lichaam, nauw verwant aan de xanthine-basen, maar tot dusver noch uit zuiver nucleïne, noch uit xanthine-basen door chemische bewerkingen verkregen. Wel gelukte het aan HORBACZEWSKI om stoffen, geïsoleerd uit kernrijke deelen van de milt, in het reageerglas om te zetten in xanthine, hypoxanthine of piszuur, waarvan de eerste door eenvoudige splitsing ontstonden, doch het piszuur alleen dan, als er bovendien oxydatie werd toegepast.

Bij toediening van xanthine-basen aan zoogdieren kon geene vermeerdering van het piszuur worden geconstateerd (KERNER, NENCKI en SIEBER, STADTHAGEN). Voeding met nucleïne gaf in proeven van STADTHAGEN evenmin vermeerdering van piszuur. Daarentegen vindt HORBACZEWSKI na subcutane invoering van nucleïne bij zoogdieren eene zeer sterke vermeerdering van piszuur (3-maal meer dan vóór de injectie) en bij een man, wien na 18 uren vasten 5,5 Gr. nucleïne per os werd toegediend, steeg de piszuuruitscheiding (in perioden van 2 uren onderzocht), bijna tot het dubbele. Ook RICHTER vond bij toediening van 10 Gr. nucleïne-zure natron eene piszuurvermeerdering van 1. op 1.8.

De mogelijkheid van ontstaan van piszuur uit kernrijke, d. w. z. nucleïnehoudende, weefsels is dus gegeven en daar de leucocyten van het bloed een dergelijk nucleïnehoudend weefsel vormen, dat bovendien aan zeer snelle afbraak en opbouw onderhevig is, mag de hypothese worden opgesteld, dat piszuur een stofwisselingsproduct van leucocyten voorstelt.

HORBACZEWSKI voert ten gunste zijner hypothese aan, dat de

digestie-leucocytose door een evenredige vermeerdering van pizuur vergezeld wordt, dat chinine en atropine leucocyten-aantal en pizuur beide verminderen, pilocarpine beide vermeerdert en dat in vele pathologische toestanden leucocytose en pizuurvermeerdering samengaan. Behalve dat er giften zijn, bijv. antipyrine en antifebrine, die wel leucocytose, maar geen pizuurvermeerdering teweegbrengen, zijn er ook voorbeelden te noemen van ziekten, waarin beide symptomen volstrekt niet samengaan; zoo pleiten gevallen van typhus en pneumonie door RICHTER onderzocht, *niet* voor de theorie, andere gevallen, bijv. sepsis en parametritis, waarbij tot 30.000 leucocyten, daarentegen *wel*. De leucocytose bij maligne tumoren was soms wel, soms niet vergezeld van pizuurvermeerdering.

En zijn nu bij leukaemie de gevonden waarden voor pizuur wel in overeenstemming met de enorme vermeerdering der leucocyten, wanneer men ze vergelijkt met die, welke bij de betrekkelijk geringe leucocytosen voorkomen? Wanneer men bijv. ziet dat in ons geval C. S., den 31^{sten} Aug., bij een leucocyten-aantal van 494.000 per kub. mM., in 24 uur 1.212 Gr. acid. uric. werd uitgescheiden en dit vergelijkt met de waarden die RICHTER verkreeg in een geval van multiple sarkomatose der buikorganen, nl. 19 à 26.000 leucocyten en 0.9 à 1.13 Gr. pizuur, dan blijkt daarvan niets. Of in een zelfde geval van leukaemie de variaties in leucocyten-aantal door gelijksoortige verandering der pizuurafscheiding worden vergezeld, kan niet met zekerheid gezegd worden; alleen STICKER besluit uit zijne waarnemingen, dat dit ongetwijfeld het geval is en geeft de volgende cijfers:

Leucocyten.	Pizuur.
31.200	0.907
87.200	1.0267
1.933.000	1.397—1.48

Ofschoon de bepalingen volgens de methode van HENTZ zijn verricht, kan men zijne conclusie billijken, maar ziet men tevens, dat de pizuurvermeerdering met betrekking tot het enorme leucocyten-aantal zeer klein is. In lijnrechte tegenspraak met STICKER, zag C. GIRAudeau (18) afname der leucocyten samengaan

met toename van het piszuur. Methode van onderzoek en aard van het voedsel zijn daarbij niet vermeld.

Leucocyten.	Piszuur.
512.000	0.4—0.65
402.000	{ 1—2
361.000	
144.000	2.25

In het geval van leukaemie, dat RICHTER mededeelt, waren de variaties in het leucocyten-aantal slechts gering en hadden zij geen constanten invloed op de piszuuruitscheiding.

Onze waarnemingen bij C. S. geven de navolgende cijfers:

Leucocyten.	Piszuur.
337.000	1.517
240.000	1.177
251.000	1.288
262.000	1.219
295.000	1.515
494.000	1.212
400.000	1.381

waaruit ten duidelijkste blijkt, dat ook in dit geval geen sprake van parallelismus is. Bij deze geringe eenstemmigheid der resultaten, dunkt het mij van belang in gevallen, waarin belangrijke schommelingen in het leucocyten-aantal voorkomen, volgens betrouwbare methode de piszuuruitscheiding na te gaan. Dit is door mij verricht gedurende 32 opeenvolgende dagen bij den 29-jarigen A. de V., over wien het volgende:

Sedert den zomer van '94 voelde pat. zich minder krachtig en had hij nu en dan pijn in lendenen en liezen, merkte in October '94 zwellingen in okselholten en liesstreken, voelde zich toen niet meer in staat zijn werk te verrichten, begon later te hoesten, gaf daarbij niets op en bemerkte niets van koorts. Geen neusbloedingen. Lues wordt ontkend. Geen hereditaire momenten voor tuberculose.

Status praesens. 22 Juni '95.

Krachtig gebouwd individu met slecht ontwikkelde panniculus adiposus en vrij bleeke huid en zichtbare slijmvliezen. Tamelijk vast aanvoelende, nergens verweekte of met de huid vergroeide lymphomen,

weinig gevoelig bij palpatie, in L.oxsel bijna vuistgroot, in liesstreken, R.oxsel en aan den hals hoogstens duiveneigrootte bereikend. Lien duidelijk vergroot en onder den ribbeboog voelbaar. Pijn bij kloppen op het ondereind van het sternum. Geene oedemen. Sterke zweetafscheiding. Bronchitis, voornamelijk in L.benedenkwab. In fundis oculor. geen afwijkingen. Eetlust goed. Ontlasting traag. Mictie ongestoord. Urine zonder albumine of glucose, laat weldra een bezinksel vallen, bestaande uit acidum uricum en uraten. Sputum overwegend muqueus, bevat geen tuberkelbacillen. *Bloed* 70 % haemoglobine volgens GOWERS, 4.250.000 erythrocyten en 49.000 leucocyten, die bijna alle polynucleair zijn en neutrophile granulaties bezitten. Slechts zeer weinig mononucleaire leucocyten, geene kernhoudende erythrocyten. Men had dus voorloopig geen recht de diagnose op leukaemie te stellen.

Patient febriciteerde herhaaldelijk en zweette daarbij sterk. Het leucocytenaantal schommelde tusschen 26 en 45 duizend per kub. mM. Lichaamsgewicht ruim 50 K.G.

Begin Augustus was de toestand overigens, zooals bij aankomst in het ziekenhuis en werd tijdens eene afebrile periode een begin met het onderzoek gemaakt. Tijdens het onderzoek trad koorts op en breidde zich de bronchitis sterk uit. De dagelijksche hoeveelheid acidum uricum werd volgens de beschreven methode van LUDWIG—SALKOWSKI bepaald, terwijl de urine van 's morgens 6 tot den anderen morgen 6 nauwkeurig verzameld werd. De bepaling van het leucocytenaantal geschiedde door bloed uit een vingertop, 20 maal verdund met $\frac{1}{3}$ % azijnzuur, in de bekende telkamer te laten bezinken, telkens in 400 quadraten of 10 gezichtsvelden de leucocyten te tellen en dit enkele malen te herhalen, zoodat steeds na telling van vele honderden leucocyten hun aantal in de kub. mM. werd berekend. Het geschiedde telkens des namiddags 2 uur, vóór den hoofdmaaltijd.

Het voedsel bestond de eerste 4 dagen uit 3300 CC. melk, 100 Gr. rijst, 50 Gr. suiker, daarna uit gemengde kost: voornamelijk brood, eieren, melk, rijstebrij, biefstuk, koffie en thee. Ten overvloede bepaalde ik de pizsuuruitscheiding bij een gezonden jongen man van 63 K.G., die gedurende 13 dagen hetzelfde voedsel als DE V. gebruikte, en wiens leucocytenaantal tusschen 6 en 9 duizend bedroeg.

Datum.	Leucocyten.	DE V.	Piszuur.	Tj.
1 Aug.	39.500			
2 "	38.800	1.155		
3 "	32.600	1.148		0.544
4 "	36.000	1.088		0.550
5 "		1.071		0.540
6 "	38.600	1.328		0.549
7 "	30.800	1.310		0.834
8 "	30.000	1.118		
9 "	30.600	1.389		0.896
10 "	29.900	1.352		0.900
11 "		1.519		0.774
12 "	35.000	1.510		0.603
13 "	36.400	1.542		0.754
14 "		1.825		0.661
15 "	41.700	1.645		0.675
16 "	45.700	1.344		
17 "	44.300	1.193		
18 "		1.581		
19 "	45.000	1.652		
20 "	48.000 ?)	1.622		
21 "	38.600	1.511		
22 "	42.800	1.302		
23 "	46.000	1.573		
24 "	47.000	1.406		
25 "	55.600	1.693		
26 "	52.400	1.539		
27 "	51.200	1.585		
28 "	39.800	1.762		
29 "	38.600	1.130		
30 "	36.600	1.492		
31 "	39.200	1.321		
1 Sept.	36.200	1.098		
2 "	36.900	1.207		
" "	36.500			

Om deze cijfers onderling en met het koortsverloop te kunnen vergelijken, heb ik in Bijlage C 3 lijnen bijeengeplaatst, waarvan de temperatuurslijn verkregen is door de gemiddelde avondtemperatuur van telkens 4 dagen te berekenen, terwijl de leucocyten- en piszuur-curven de gemiddelde waarde aangeven van 8, later 4 opeenvolgende dagen. Wij zien hieruit, dat met de temperatuur de piszuur-curve, later ook de leucocyten-curve stijgt, de piszuur-curve tijdens de hoogste koorts constant is, terwijl het leucocyten-aantal dan nog toeneemt en met de piszuurwaarden het maximum bereikt, als de koorts reeds aanmerkelijk verminderd is. De daarop volgende daling en terugkeer tot het oorspronkelijk gemiddelde heeft als 't ware critisch plaats. Gaan wij dit in de lijst van cijfers nauwkeuriger na, dan blijkt, dat den 28^{sten} Aug. de sterke leucocyten-vermindering met verhoogde piszuuruitscheiding samen gaat en eerst den volgenden dag ook de piszuur-curve daalt.

Een zeker verband tusschen leucocytenaantal en piszuuruitscheiding is dus niet te ontkennen.

Voor al het feit, dat met dalen van de koorts de sterkste leucocytose samenvalt en de piszuurvermeerdering bij verdwijnen van leucocyten nog toeneemt, om eerst daarna ook te dalen, is zeer interessant en maakt het waarschijnlijk, dat de goed geconstateerde epicritische vermeerdering van piszuur bij sommige infectieziekten voor een groot deel op leucocytolyse berust. Dat dit slechts voor een deel kan zijn, spreekt vanzelf, daar het acid. uricum, al is het een specifiek stofwisselingsproduct van nucleïnezuur en kernen, daarom nog niet uitsluitend van leucocyten afkomstig is. Daar echter de wetten der vorming en uitscheiding van acidum uricum onder normale omstandigheden nog betrekkelijk slecht bekend zijn en men bovendien niet zeker is, dat het leucocyten-aantal in een druppel bloed uit een perifeer vat de juiste maatstaf is voor de hoeveelheid leucocyten in het gansche bloedvaatstelsel, dient men met het aannemen van hypothesen te wachten, totdat uit de nauwkeurige waarneming van vele pathologische gevallen eenige constante feiten daartoe het recht geven ¹⁾.

¹⁾ Tijdens het afdrukken van dit proefschrift maakte ik kennis met een pas verschenen artikel van W. KÜHNAU (60), die in gevallen van leukaemie en leucocy-

Behalve eene vermeerdering van xanthine- of liever nucleïne-basen, die, zooals reeds besproken is, nauw verwant zijn met acidum uricum, is in de urine bij leukaemie geene constante vermeerdering van normale of constant optreden van abnormale bestanddeelen gevonden. Van deze laatste wil ik hier met enkele woorden het pepton bespreken, waarop ik in de urine van M. S. verscheidene dagen achtereen mijn onderzoek heb gericht naar aanleiding van een artikel van KÖTTNITZ (44), die in de pepton-urie bij leukaemie een constant verschijnsel meent te vinden, verklaard uit het onvermogen van het darmslijmvlies om de geresorbeerde albumose-peptonen weer in eiwit te doen veranderen. Vóór hem waren door VON JAKSCH en PACANOWSKI mededeelingen gedaan over het ontbreken van pepton in leukaemische urine en ook mijn onderzoek is volkomen negatief uitgevallen. Het geschiedde zoowel volgens de methode van HOFMEISTER (45) die ook met geringe wijziging door KÖTTNITZ gebruikt werd, als volgens eene onlangs door SALKOWSKI beschrevene methode (46). Deze laatste is gemakkelijk, kort en zooals ook mij door contrôle-proeven bleek met urine, waaraan sporen pepton waren toegevoegd, volkomen betrouwbaar, zoodat zij als klinische methode kan worden aanbevolen.

tose de hoeveelheden uitgescheiden acid. uric. met het aantal leucocyten vergeleek en tot het resultaat kwam, dat de vermeerdering der leucocyten gewoonlijk gepaard gaat met verhoogde uitscheiding van acid. uric. en deze laatste haar maximum bereikt als de leucocyten reeds verminderen in aantal. Inderdaad pleiten zijne waarnemingen voor de juistheid dezer bewering, maar gééne is daarvan een zoo duidelijke bevestiging, als het door mij hierboven beschreven geval van DE V.

HOOFDSTUK IV.

Mededeelingen aangaande bloedonderzoek.

In de litteratuur vindt men nu en dan mededeelingen aangaande de aanwezigheid van bacteriën in leukaemisch bloed of organen. Zoo vond PAWLOWSKY (47) in verscheidene gevallen van zoowel lienale als lymphatische leukaemie, constant bacillen in bloed en organen, waarvan de cultuur gelukte in bouillon met bloedserum, op agar en glycerine-agar. VERDELLI (48) kon in gevallen van leukaemie en pseudoleukaemie uit bloed en lymphklieren *staphylococcus pyogenes* (nu eens aureus, dan albus) isoleeren en door overenting op konijnen vergrooting van lever, milt en lymphklieren, cellige infiltraten in organen enz. tot stand brengen. Ofschoon nu het verschil in de resultaten dezer onderzoekers en het negatieve resultaat van anderen, het onwaarschijnlijk maken, dat een specifiek microörganisme als oorzaak der leukaemie zal worden gevonden en ik bij de beschouwing der op verschillende wijze gekleurde droogpraeparaten van het bloed in geen van mijne gevallen aanleiding vond de aanwezigheid van bacteriën te vermoeden, heb ik toch door cultuurproeven in beide gevallen de steriliteit van het bloed gecontroleerd.

I. C. S. Vingertop [bij verhoogde lichaamstemperatuur] met water en zeep gereinigd, daarna achtereenvolgens behandeld met aether, sublimaat $\frac{1}{1000}$, alcohol, aether. Met gesteriliseerd mes ingesneden en van het bloed met behulp van uitgegloeide platinadraad op 3 steriele agarplaten uitgestreken; op dezelfde wijze eenig bloed verdeeld in 2, steriele bouillon bevattende reageer-

buisjes. Platen en buisjes werden daarna in een thermostaat geplaatst, waarin de temperatuur schommelde tusschen 36° en 38° C.

Onder dagelijksche contrôle was na 3 weken geen spoor van vegetatie te ontdekken.

II. M. S. 11 Januari '95, koorts 38.5° . Vingertop op dezelfde wijze gereinigd als in geval I. Bloed met behulp van platina-draad uitgestreken op steriele in reageerbuisen schuin bekoelde voedingsstoffen nl.:

a. alkalische agar.

b. neutrale agar.

c. glycerineagar, van elk drie buisjes. Bij 36 à 38° C. geplaatst, zijn zij den 27^{sten} Januari nog volkomen steriel.

Ook in deze gevallen is het derhalve niet gelukt microörganismen aan te toonen.

Zonder uitvoerig op de buitengemeen omvangrijke litteratuur in te gaan, die in de laatste jaren verschenen is over de histologie van het bloed, vooral ook bij leukaemie, wil ik in de volgende bladzijden slechts enkele punten in zooverre bespreken, als mijne observaties daartoe aanleiding geven.

In de eerste plaats de eosinophile cellen. Zooals bekend is, zijn tegen de oorspronkelijk door EHRLICH verkondigde stelling, dat bij leukaemie het aantal der eosinophile cellen vermeerderd zou zijn, vele bedenkingen gerezen. Ten eerste bleek, dat onder normale omstandigheden het aantal eosinophile cellen kon schommelen volgens mededeeling van LIMBECK (49) van 2 tot 8 %, volgens GOLLASCH van 5 tot 10 % van het totale leucocyten-aantal; ja MÜLLER en RIEDER (50) hebben tot 21 % bij verschillende niet-leukaemische aandoeningen gevonden. Het absolute aantal dezer cellen zou, het aantal leucocyten op 8000 gesteld, volgens bovenstaande cijfers bij gezonden van 160 tot 800 per kub. mM. bloed bedragen. Ten tweede zijn er gevallen van leukaemie bekend gemaakt, waarin het percentgehalte aan eosinophile cellen zeer gering was.

Bij C. S. heb ik in de gekleurde droogpraeparaten van verschillende dagen, telkens onder circa 1000 leucocyten het aantal eosinophile geteld en het volgende gevonden:

Datum.	Aantal leucocyt. per kub. mM.	Hiervan zijn eosinophile.	Aant. eosinophile per kub. mM.
19 Juni	175.000	2.4 %	4200
26 „	190.000	1.9 %	3610
5 Aug.	340.000	0.9 %	3060
27 „	300.000 ?	0.62 %	1860
18 Sept.	300.000	0.33 %	990

bij M. S.

15 Sept. '94	280.000	3.4 %	9520
--------------	---------	-------	------

Uit deze cijfers blijkt, dat het procentgehalte der eosinophile cellen volstrekt niet vermeerderd is, en dat ook het absolute aantal dier cellen bij leukaemie overtroffen kan worden door dat bij sommige niet-leukaemische aandoeningen. Over het voortdurend dalen van het relatieve, zoowel als absolute aantal bij C. S. verwijs ik naar pag. 98.

In de tweede plaats omtrent de eosinophile cellen de volgende opmerking. Terwijl RIEDER (51) spreekt, alsof het eene uitgemaakte zaak is, dat in niet-leukaemisch bloed alleen polynucleaire cellen eosinophile zijn, in leukaemisch bloed ook mononucleaire, vind ik bij LIMBECK (49): „doch gewann ich besonders an Präparaten normalen Blutes den Eindruck, dass sie meist mononucleär sind”. Mijne bevindingen zijn de volgende: Onder 22 eosinophile cellen in een praeparaat van C. S., Juni '94, vond ik 19 met ééne groote ronde kern en 3 polynucleaire; bij M. S., October '94, onder 15 eosinophile cellen 38 van de eerste soort en 17 polynucleaire. In een praeparaat van niet-leukaemisch bloed, waarin eene geringe febriële leucocytose bestond, kon ik onder 21 eosinophile cellen geene andere dan polynucleaire vinden en daar ik later bij het doorkijken van normale bloedpraeparaten tot een dergelijk resultaat kwam, moet ik de meening van RIEDER deelen, dat in normaal bloed gewoonlijk niet, bij leukaemie daarentegen wel, een deel der eosinophile cellen mononucleair is.

Een punt van veel strijd vormen de „cellules médullaires” van CORNIL (52) die H. F. MÜLLER met zijne „Markzellen” geïdentificeerd heeft (61). Hun bestaan als specifieke leucocytensoort

van het bloed wordt door sommigen aangenomen, door anderen ontkend. Zij hebben de volgende eigenschappen: nagenoeg ronde, kleurlooze cellen, die in grootte de roode bloedlichaampjes soms twee- of meer-malen overtreffen, wier kern meestal lomp ovaal, vaak excentrisch gelegen, daarbij groot is in verhouding tot de cel en betrekkelijk weinig chromatine bevat, dat in den vorm van een fijn netwerk gerangschikt is; op de verwarmde object-tafel vertoonen zij geene amoeboïde bewegingen en ten slotte bezit het protoplasma gewoonlijk granulaties, die soms grof en eosinophile, maar meestal fijn en neutrophile zijn. Sommigen o. a. LÖWIT (53) vinden deze kenmerken niet voldoende ter onderscheiding van de groote éénkernige leucocyten van het normale bloed, terwijl velen, waaronder EHRLICH juist de aanwezigheid van deze cellen als een pathognomonisch teeken van [myelogene] leukaemie beschouwen.

In de beide geobserveerde gevallen van leukaemie bevonden zich in het bloed een groot aantal cellen, die volkomen aan de voorafgaande beschrijving beantwoordden en in wier protoplasma door behandeling met het EHRLICH'sche, zoowel als met het PHILIPP-ARONSON'sche triacidmengsel de fijne neutrophile-granulaties met zekerheid konden worden aangetoond. Bovendien heb ik in vele op dezelfde wijze behandelde droogpraeparaten van niet-leukaemisch bloed tevergeefs gezocht naar groote, mononucleaire, neutrophile granula bezittende cellen. Ik meen dus de stelling van EHRLICH, betreffende de beteekenis dezer cellen, voor de diagnose leukaemie te kunnen verdedigen.

De verhouding van het aantal mononucleaire tot dat der polynucleaire leucocyten heb ik in verscheidene gevallen nagegaan, waarbij opgemerkt dient te worden, dat onder de laatste verstaan werden zoowel leucocyten, die (schijnbaar of werkelijk) meer dan één kern bezaten, als zoodanige, wier intensief door haematoxyline of methyleenblauw kleurbare kern een grillig gevonden of gelapten vorm bezat. Zoogenaamde overgangsvormen, die eene min of meer diepe insnoering van de matig of weinig sterk kleurbare kern vertoonden, werden tot de mononucleaire gerekend. Volgens dezen regel te werk gaande, bepaalde ik in

het bloed van gezonde mannen het aantal polynucleaire op 61 tot 85 % van het totale aantal leucocyten, hetgeen overeenkomt met de getallen, die gewoonlijk worden opgegeven. In drie gevallen van leucocytose vond ik een grooter aantal polynucleaire, nl. 88 à 90 %. Bij M. S. daarentegen bedroeg het getal der polynucleaire slechts 43.4 %, terwijl bij C. S. een nog veel grooter overwicht der mononucleaire vormen valt waar te nemen, nl.

Datum.	leucocyten p. kub. mM.	mononuel.	polynuel.	polynuel. p. kub. mM.
begin Juli	190.000	66.5 %	33.5 %	63.650
5 Aug.	340.000	89.8 %	10.2 %	34.680
31 „	490.000	96.3 %	3.7 %	18.130
18 Sept.	300.000	96.3 %	3.7 %	11.100

Zooals wij zien, treden tegen het eind van het leven de polynucleaire leucocyten geheel op den achtergrond. Dergelijke en nog kleinere waarden voor het verhoudingsgetal der polynucleaire leucocyten nl. 2, ja 1 %, deelde A. FRAENKEL (54) onlangs mede te hebben gevonden in gevallen van acute leukaemie en juist deze enorme vermindering wordt door hem beschouwd als een belangrijk symptoom van het zelfstandige ziektebeeld, dat hij voor de acute leukaemie ontwerpt. In ons geval (C. S.) hebben wij zonder twijfel te doen met chronische leukaemie, die in den zomer van '94 waarschijnlijk ruim een jaar geduurd had. In het laatst van Juli '94 bevindt pat. zich in een betrekkelijk goeden toestand, lichaamsgewicht neemt toe, in Hg-gehalte, aantal roode en witte bloedlichaampjes komt weinig verandering, totdat in Augustus eene ommekeer valt waar te nemen: hoogere koorts, herhaalde, soms intensieve neusbloedingen en afname van lichaamsgewicht gaan gepaard met aanmerkelijke vermindering van Hg-gehalte en aantal erythrocyten, terwijl het getal der leucocyten toeneemt. Zooals uit de medegedeelde cijfers is gebleken, berust deze vermeerdering op toename der mononucleaire celvormen; van het meerendeel dezer cellen schommelt de grootte in de dekglasdroogpraeparaten tusschen 8 en 11 μ , de vorm is nagenoeg rond, de cel wordt voor een groot deel opgevuld door de kern. De kern toont meestal eene min of meer diepe insnijding, die

zich matig sterk laat kleuren en geene typische rangschikking van het chromatine vertoont; in het protoplasma kunnen met de gewone oplossingen geene neutrophile granulaties zichtbaar gemaakt worden. Naast dezen vorm blijven de grootere „mergcellen” bestaan en ziet men ook enkele kleinere typische lymphocyten. Deze veranderde toestand van het bloed komt volkomen overeen met dien, welken FRAENKEL in zijne gevallen van acute leukaemie vond en wij aarzelen geen oogenblik om met het oog op het rapide verloop dat de ziekte sedert Augustus nam, hier een overgang van den chronischen in den acuten vorm der leukaemie aan te nemen.

Daar wij tegelijkertijd een grooter worden van vele lymphklieren waarnemen, komen wij tot de vraag of wij daaruit mogen besluiten, dat de beschreven cellen zich in de lymphklieren hebben gevormd. Het antwoord op deze vraag heb ik trachten te vinden door een microscopisch onderzoek der organen, dat hier in 't kort vermeld worde.

Van milt, lymphklieren, lever, nier, darmwand en glandula thyreoidea werden stukjes, deels na voorafgaande fixatie in sublimaat, op de gewone wijze in alcohol gehard. Na insluiting in celloïdine werden coupes vervaardigd en deels met boraxcarmijn, deels met haematoxyline en eosine gekleurd. In de onderzochte stukjes milt was eene diffuse vermeerdering van het balkweefsel duidelijk, de Malpichische lichaampjes traden niet op den voorgrond, de leucocyten in de pulpa waren vrij goed geconserveerd en hadden eene gemiddelde doorsnêe van 4 à 7 μ , slechts weinige gingen tot 8 à 9 μ . De kern was rond, blaasvormig, matig sterk door haematoxyline gekleurd en meestal slechts door een smallen rand van protoplasma omgeven. Bij de grootste vormen zijn zoowel cel als kern vaak van lomp ovalen vorm en vertoont de laatste soms eene insnoering; van de roode bloedlichaampjes zijn hier en daar eenige schaduwen te zien.

De onderzochte lymphklieren toonen eene vrij duidelijke structuur, randfollikels, lymphsinus enz. zijn te herkennen, het stroma is fijn netvormig, grootte en aard der leucocyten in het reticulum bieden geene kenmerkende verschillen aan met die in de milt. Hetzelfde geldt van de ophooping van adenoïd weefsel in den darmwand. In de lever vinden wij vrij aanzienlijke ophooping

van leucocyten in een reticulair stroma, voornamelijk in het peri-portale gedeelte. Op de snêevlakte van de geharde stukjes zijn deze kleine lymphomen reeds als driehoekige of stervormige witte figuren zichtbaar tusschen het grijsbruine weefsel der acini. Ook in de acini vindt men overal leucocyten tusschen de leverbalkjes, die hunne gewone breedte hebben behouden. De levercellen hebben hun normaal aspect, nergens teekenen van stuwning. Ook in de nier vindt men groote leucocyten-ophoopingën, zoowel in de schors, vooral dicht aan de oppervlakte, als in het merg, waar zij de nierbuisjes op zij hebben gedrongen. In de glandula thyreoidea worden geene microscopische afwijkingen gevonden. Ook in lever en nier hebben de leucocyten hetzelfde aspect als in de milt; zij zijn dus overal aanmerkelijk kleiner dan het meerendeel der leucocyten in de dekglaspraeparaten van het bloed. Is dit een werkelijk verschil of slechts een gevolg van de behandeling? Hierover kunnen wij ons een denkbeeld vormen door de grootte te bepalen van de witte bloedlichaampjes, die in de vaatdoorsneden in sommige der coupes worden aangetroffen. Het blijkt dat deze dezelfde grootte bezitten als de cellen buiten de vaten en dat de verkleining der afmetingen derhalve een gevolg is van de behandeling ¹⁾. Dat deze geen geringen invloed heeft, blijkt uit de volgende cijfers: meest voorkomende grootte in dekglaspraeparaten van het bloed van Aug. en Sept. 10 à 11 μ , in orgaancoupes 5 à 6 μ . Vergelijking met maten, genomen in versch bloed van 18 Sept. leert, dat de werkelijke grootte daartusschen ligt, nl. ruim 8 μ bedraagt en dat derhalve in de organen schrompeling, in de dekglaspraeparaten vergrooting door afplatting heeft plaats gehad. Bij opvanging van het versche bloed in de fixatievloeistof van DEKHUYZEN (bestaande uit een mengsel van osmiumzuur, azijnzuur, methyleenblauw en een weinig fuchsine) afpipetteering van de weldra bezonken cellige elementen en bezichtiging in de fixatievloeistof, bleek, dat de leucocyten hierbij hun oorspronkelijken vorm en grootte volkomen hadden behouden.

¹⁾ Tot dezelfde conclusie kwam HINDENBURG (55).

Ter onderzoek van het beenmerg heb ik van de snêcvlakte van pas doorgebeiteld sternum en humerus afgekrabt en hiervan zoowel versch bekeken, als dekglasdroogpraeparaten gemaakt op dezelfde wijze als van het bloed. In het merg van beide beenderen was de grootte van het meerendeel der kleurlooze cellen 7 tot 9 μ ; daarnaast bevonden zich kleinere tot 5.7, grootere tot 15 μ . Bij de meeste bevindt zich om de ronde kern, wier structuur onduidelijk is, slechts een smalle rand van protoplasma, bij vele echter is er geene duidelijke afscheiding tusschen kern en protoplasma waar te nemen en gelukt het ook niet met zekerheid in het cellichaam eosinophile of neutrophile granulaties aan te toonen. In het sternaal merg van enkele andere, niet-leukaemische lijken, dat op dezelfde wijze behandeld was, konden genoemde granulaties evenmin zichtbaar gemaakt worden, terwijl ik in het sternum van een aan pernicieuse anaemie gestorven man in het protoplasma van groote eenkernige kleurlooze cellen de neutrophile granula aantoonde en in een oud praeparaat van Prof. ROSENSTEIN, vervaardigd uit het sternaalmerg van een aan croup gestorven kind, ontelbare eosinophilecellen vond. Ook met het oog op een onlangs door ARNOLD (56) gepubliceerd onderzoek over de kleurlooze cellen van het beenmerg, waaruit zoowel de groote invloed der wijze van behandeling, als het geringe weerstandsvermogen der granula tegen uitwendige, vooral postmortale, invloeden bleek, meen ik aan het ontbreken der granula in het beenmerg van C. S. geene groote beteekenis te mogen hechten.

Het is ons derhalve gebleken, dat het meerendeel der leucocyten in alle onderzochte organen zoowel in grootte als in verhouding en toestand van kern en protoplasma, voor zoover deze nog met zekerheid te beoordeelen waren, volkomen overeenkomt met die welke wij in Aug. en Sept. als hoofdbestanddeel van het bloed van C. S. hebben leeren kennen. Ofschoon niet geheel overeenkomende met de typische kleine lymphocyten uit het normale bloed, mag de beschreven celvorm tot de lymphocyten gerekend worden. Wij vinden in het voorafgaand onderzoek eene bevestiging van het vermoeden, dat het slechts zelden mogelijk is uit het aspect der leucocyten tot de plaats van herkomst te besluiten en dat eene scherpe indeeling in lymphogene, lienogene en

myelogene leukaemie naar den aard der leucocyten, heden ten dage niet geoorloofd is.

Ten slotte nog het volgende: EHRLICH (57) neemt volgens onderzoek van KURLOFF aan, dat polynucleaire leucocyten zich in het beenmerg ontwikkelen uit mononucleaire voorstadia en beweert nog steeds, dat het beenmerg ook de plaats is, waar de eosinophile cellen van het bloed zich vormen.

Al nemen wij nu deze stellingen niet onvoorwaardelijk aan, toch zien wij in de enorme daling van het relatieve en absolute aantal der eosinophile en polynucleaire leucocyten in de laatste levensdagen van C. S., een teeken dat een ongunstig verloop doet vermoeden en beschouwen wij de aanwezigheid van talrijke megaloblasten in het bloed en het beenmerg als bewijs eener ondoelmatige poging van het organisme om het tekort aan haemoglobinehoudende cellen aan te vullen en als een zeker teeken van het pernicieuse karakter der leukaemie.

LITTERATUUR.

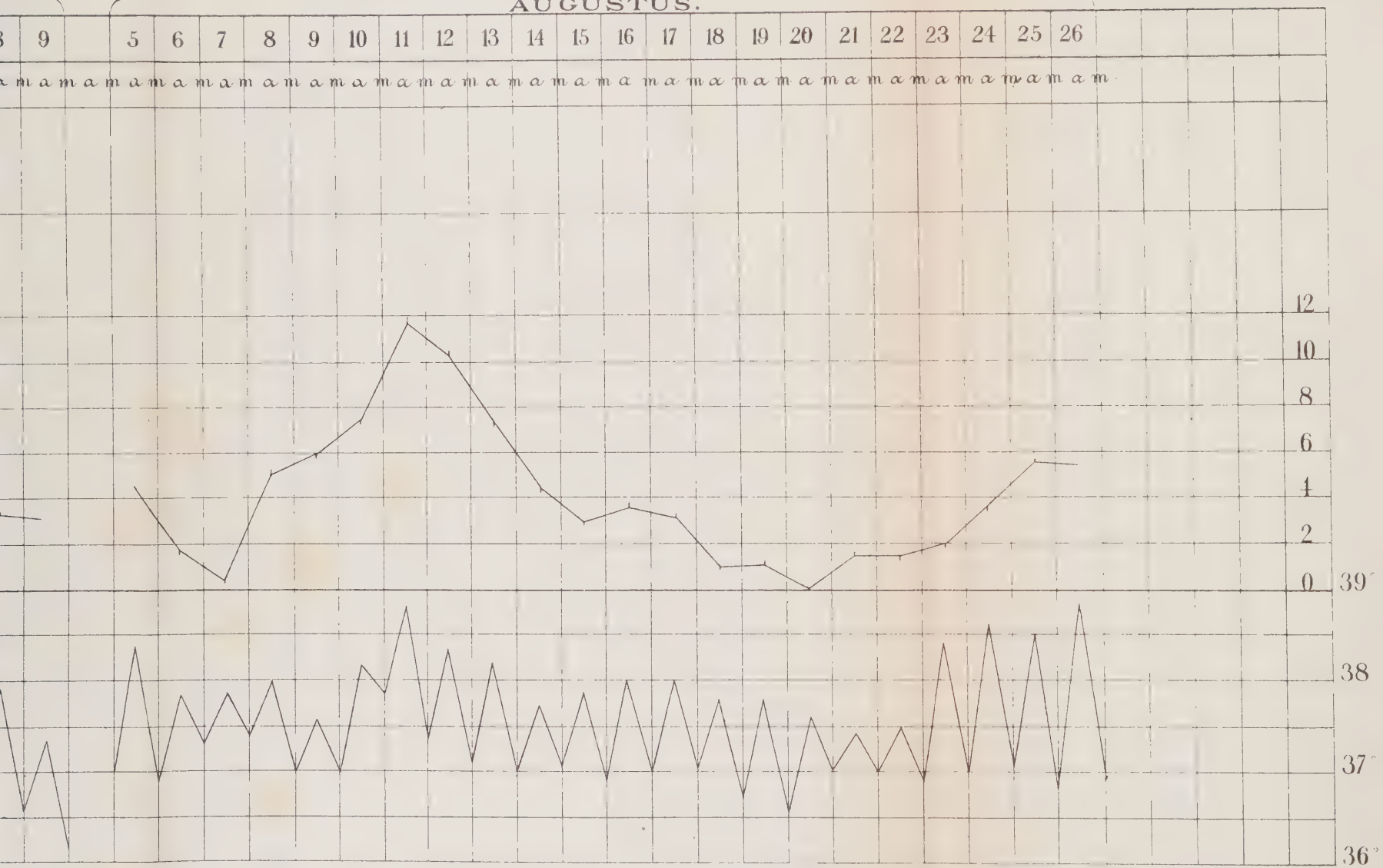
1. Ueber den Stoffverbrauch bei einem leukaemischen Manne von M. v. Pettenkofer und C. Voit. *Zeitschrift für Biologie*. Bd. V. 1869.
2. Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels v. Carl von Noorden. 1893.
3. Ueber die Kjeldahl-Wilfarth'sche Methode der Stickstoffbestimmung unter Berücksichtigung ihrer Anwendung zu Stoffwechselversuchen von P. Argutinsky. *Pflügers Archiv*. Bd. 46. 1890.
4. Zehenter. *Chemisches Centralblatt* 1894. pg. 458. (Referaat).
5. Grundriss einer Methode der Stoffwechseluntersuchungen. C. von Noorden.
6. Fr. Müller. Ueber Icterus. *Zeitschr. für Klin. Med.* XII. 1887.
7. *Zeitschrift für Analytische Chemie*. XXIV. 1885. pg. 637 (Referaat).
8. Magnus Huss. Leucocythémie splénique. *Archives générales de Médecine*. 1857. II.
9. Mosler. Zur Diagnose der lienalen Leukaemie aus der chemischen Beschaffenheit der Transsudate und Secrete. *Virch. Arch.* Bd. 37. pg. 43. 1866.
10. Oscar Donselt. Ein Fall von Leukaemia lienalis. *Inaug. Diss.* Greifswald 1867.
11. H. Jacubasch. Beiträge zur Harnanalyse bei lienaler Leukaemie. *Virch. Arch.* Bd. 43. pg. 196.
12. K. B. Hoffmann. Harnbeschaffenheit bei Leukaemia lienalis. *Wiener Med. Wochenschr.* 1870. N^o. 42.
13. E. Salkowski. Beiträge zur Kenntniss der Leukaemie. *Virch. Arch.* Bd. 50. 174.
14. E. Salkowski. Weitere Beiträge zur Kenntniss der Leukaemie. *Virch. Arch.* Bd. 52. pg. 58.

15. Erich Barten. Ueber Leukaemie. *Inaug. Diss.* Greifswald 1872
16. Mosler. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1876. pg. 703.
17. Schmuziger. Beiträge zur Kenntniss der Leukaemie. *Arch. der Heilkunde.* 1876. pg. 273.
18. C. Giraudeau. Note sur un cas de leucocythémie splénique. *Arch. de Physiologie norm. et pathol.* 1884.
19. H. Schurz. Ueber die Harnsäure- und Stickstoff-Ausscheidung bei Leukaemie. *Inaug. Diss.*, Bonn 1890.
20. P. F. Richter. Ueber Harnsäureausscheidung und Leukocytose. *Zeitschr. f. Klin. Med.* 1895. 27^{er} Bd. pg. 290.
21. M. Stadthagen. Ueber das Vorkommen der Harnsäure in verschiedenen thierischen Organen etc. *Virch. Arch.* CIX. 1887.
22. Charles Berrell. Note on the composition of the urine in a case of leucocythemia. *Medical Times and Gazette.* 1868. pg. 284.
23. Oscar Stimmel. Beiträge zur Stoffwechselfrage bei Leukaemie. *Inaug. Diss.*, Erlangen 1879.
24. Fleischer und Penzoldt. Beiträge zur Lehre von der Leukaemie. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.* Bd. 26. pg. 368. 1880.
25. Beitrag zur Pathologie und Therapie der Leukaemie, von G. Sticker. *Zeitschr. f. Klin. Med.* Bd. XIV. 1888.
26. Richard May. Ueber die Ausnutzung der Nahrung bei Leukaemie. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.* 1892.
27. Wilh. Spirig. Versuch über die Ausnutzung der Nahrung bei Leukaemie. In von Noorden's *Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel.* Heft II. 1894.
28. Felix Hirschfeld. Stoffwechseluntersuchungen bei Lungentuberculose. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1891. pg. 29.
29. C. F. A. Koch. Ueber die Ausscheidung des Harnstoffs und der anorganischen Salze mit dem Harn unter dem Einfluss künstlich erhöhter Temperatur. *Zeitschr. f. Biologie.* 1883.
30. N. P. Simanowsky. Untersuchungen über den thierischen Stoffwechsel unter dem Einflusse einer künstlich erhöhten Körpertemperatur. *Zeitschr. f. Biologie.* 1885.
31. J. Rosenthal. Die Wärmeproduction im Fieber. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1891. N^o. 32.
32. Henrijean. Recherches sur la Pathogénie de la fièvre. *Revue de Médecine.* 1889.
33. Wertheim. Echanges gaz. de la respiration chez les fébricitants. *Rev. sc. med.* 1885. (Ref. in Ughetti „das Fieber“).

34. R. Kolisch und K. v. Stejskal. Ueber die durch Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns. *Zeitschr. f. Klin. Med.* Bd. 27. 1895.
35. J. Bauer. Ueber die Zersetzungs Vorgänge im Thierkörper unter dem Einflusse von Blutentziehungen. *Zeitschrift für Biologie.* Bd. VIII.
36. Conrad Clar. Ueber den Einfluss des kohlensauren Natrons auf die Stickstoffausscheidung beim Menschen. *Centralblatt f. d. Med. Wiss.* 1888. pg. 466.
37. G. Jawein. *Zeitschr. f. Klin. Med.* XXII. Refer. in Schmidt's Jahrb. 1893.
38. C. von Noorden und N. Zuntz. *Arch. f. Physiologie.* 1894. pg. 203.
39. Bauer und Künstle. *D. Arch. f. Klin. Med.* Bd. 24. Einfluss antipyret. Mittel auf die Eiweisszersetzung bei Fiebernden.
40. Jacob. Ueber Harnsäure, Xanthinbasen und Leucocytose bei Leukaemie. *D. Med. Wochenschr.* XX. 32. 1894.
41. Alleyne Cook. Experiments on the influence of drugs on the excretion of urea and uric acid. *Brit. med. Journ.* 1883. Refer. in *Revue de Médecine.* 1884.
42. Yvon et Berlioz. *Revue de Médecine.* 1888. p. 715.
43. B. Schöndorff. Einfluss des Wassertrinkens auf die Ausscheidung der Harnsäure. *Inaug. Diss., Bonn* 1890.
44. Albin Koettwitz. Peptonurie bei einem Fall von lienaler Leukaemie. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1890. N^o. 35.
45. Neubauer und Vogel. Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. 9^{te} Aufl. 1890. pg. 296.
46. Salkowski. *Centralblatt f. d. Med. Wiss.* 1894. N^o. 7.
47. Pawlowsky. Zur Aetiologie der Leukaemie. *D. Med. Wochenschr.* 1892. pg. 641.
48. Verdelli. *Centralblatt f. d. Med. Wiss.* 1893 N^o. 33.
49. R. R. von Limbeck. Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 1892.
50. H. F. Müller und H. Rieder. Ueber Vorkommen und klin. Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blut des Menschen. *D. Arch. f. klin. Med.* 1891. Bd. 48. pg. 100.
51. H. Rieder. Atlas der klinischen Microscopie des Blutes. 1893.
52. V. Cornil. Sur la multiplication des cellules de la moëlle des os par division indirecte dans l'inflammation. *Arch. de physiol. normale et pathol.* 1887.

53. M. Löwit. Zur Leukaemiefrage. *Centralblatt f. Allgem. Pathol. und Pathol. Anatomie*. 1894.
54. A. Fraenkel. Ueber acute Leukaemie. *D. Med. Wochenschrift*. Sept. en Oct. 1895.
55. W. Hindenburg. Zur Kenntniss der Organveränderungen bei Leukaemie. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* April 1895.
56. J. Arnold. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. *Virch. Arch.* Juni '95.
57. Ehrlich. Ueber schwere anaemische Zustände. *Verhandl. des Congr. f. inn. Medicin*. 1892.
58. G. Hayem. Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889.
59. J. Horbaczewski. Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leucocytosen im Säugethierorganismus. *Sitzungsber. der Wiener Acad. der Wiss.* April '91.
60. W. Kühnau. Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhältniss der Harnsäureausscheidung zu der Leukocytose. *Zeitschr. f. klin. Med.* 1895. Bd. 28. Heft 5 und 6.
61. H. F. Müller. Zur Leukaemie-Frage. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* Bd. 48. 1891. S. 51.

AUGUSTUS.



LITH EDUARD UDO LEIDEN.

AUGUSTUS.

13	14	15	16	17	18	19
a	m	a	m	a	m	a

a m a m a m a m a m a

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het stikstofevenwicht kan zelfs bij vergevorderde chronische leukaemie ongestoord zijn.

II.

Aanzienlijk eiwitverlies gaat bij leukaemie veelal samen met snelle vermindering van het haemoglobinegehalte van het bloed.

III.

Hoewel het nut der antipyretica twijfelachtig is, blijve hunne toepassing aanbevolen.

IV.

De hypothese van HORBACZEWSKI over den oorsprong van het acidum uricum steunt op goede gronden.

V.

De epicritische vermeerdering van acidum uricum bij vele acute ziekten berust waarschijnlijk op leucocytolyse.

VI.

Niet de vermeerdering van het aantal eosinophile cellen, maar de aanwezigheid van vele mononucleaire eosinophile cellen in het bloed heeft waarde voor de diagnose leukaemie.

VII.

Het optreden van megaloblasten geeft aan elke anaemie een pernicious karakter.

VIII.

Voor het stellen van de diagnose carcinoma ventriculi, kan het onderzoek naar de aanwezigheid van melkzuur in den maaginhoud, volgens de methode van Boas, groote waarde hebben.

IX.

De uitwendige applicatie van guajacol is niet aan te bevelen ter bestrijding van koorts.

X.

Het bestaan van corticale centra voor éézijdige stembandbeweging is onwaarschijnlijk.

XI.

Bij nephritis neemt de chorioidea dikwijls deel aan het tot stand komen der veranderingen van den fundus oculi.

XII.

Vindt men bij onderzoek in het omgekeerde beeld eene groote papilla n. opt., dan verzuime men niet de refractie te bepalen.

XIII.

Broomaethyl-narcose verdient bij kleine operaties ruime toepassing.

XIV.

De primaire beennaad verdient aanbeveling boven andere behandelingsmethoden van fractura patellae.

XV.

Alvorens nephrectomie te doen bij vermoedelijk ééNZijdige niertuberculose, legge men beide nieren bloot.

XVI.

Als de schedel voor den uitgang staat, ga men niet over tot het aanleggen van den forceps, alvorens de expressie-methode te hebben beproefd.

XVII.

De verwijdering van uterus-myomen per laparotomiam verdient in de meeste gevallen de voorkeur boven myomohysterectomia vaginalis.

XVIII.

Het vinden van LÖFFLERSche bacillen op het neusslijmvlies zonder diphtheritische veranderingen, ontnemt niets aan hunne aetiologische beteekenis voor diphtherie.

XIX.

De kenmerken ter onderscheiding van bacterium coli commune en typhusbacil zijn onvoldoende.

XX.

De overgang van levercellen in galgangen bij cirrhosis hepatis is niet de voornaamste bron voor den oorsprong der nieuwe galgangen.





